

# RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

6

Tome 2  
février  
2009

## Mise au point

Mise au point sur  
le traitement antibiotique  
probabiliste des urétrites  
et cervicites non compliquées

## Ménopause

La ménopause :  
une période à risques ?

## Etude

Intérêt d'une supplémentation  
en fer par Oligobiane FeCu®  
pour corriger la carence  
en fer chez les femmes  
en âge de procréer

## Dossier

# Fertilité après cancer



Coordination scientifique :  
Catherine Uzan

ISSN : 1964-9444

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

# Avant-propos

## Abonnez-vous !

**L**a rédaction de la revue *Réflexions en Gynécologie-Obstétrique* est heureuse de vous présenter tous ses **vœux de bonheur, de réussite et d'épanouissement pour l'année 2009** sur laquelle nous fondons des espoirs grandissants en termes de développement.

Nous tenons tout d'abord à vous remercier pour votre soutien et vos témoignages de sympathie. Le besoin permanent de connaissances rendait légitime la création en 2008 d'une nouvelle revue de formation médicale continue qui profite de l'exemple des autres revues "Réflexions" du groupe de presse JBH Santé (Oncologie, Rhumatologie et Ophtalmologie) qui, avec des buts identiques, sont parmi, si ce n'est, les plus lues dans leur spécialité.

Depuis 2002, il a été confié à la profession, par le biais de conseils nationaux de formation médicale continue, la responsabilité de s'assurer que chaque médecin a fait des efforts pour faire évoluer ses connaissances et ses pratiques. C'est la Loi Kouchner qui a inscrit l'obligation de formation médicale continue (FMC) dans le code de la santé publique. La ministre de la santé, Roselyne Bachelot a décidé de simplifier le dispositif de FMC et d'évaluation. Chaque médecin est tenu de démontrer tous les cinq ans qu'il a participé à un nombre suffisant de formations dispensées par des organismes agréés. Le barème de la formation a pris en compte également la lecture de revues scientifiques. La ministre de la santé, Roselyne Bachelot a décidé de simplifier le dispositif de FMC et d'évaluation mais rien de très concret ne ressort du projet de loi "hôpital, patients, santé, et territoires". Le vif intérêt des firmes pharmaceutiques pour être reconnues comme partenaires de la formation médicale continue est perçu de manière fort divergente par les différents organisateurs de telles activités. Ceci dit la crise a largement fait diminuer leur volonté d'implication et il apparaît que le nombre de publicités qui finance largement les revues médicales, ne cesse de décroître.

Il n'en reste pas moins que seul **l'abonnement à notre revue, dont le coût reste modique**, peut fournir les points de FMC nécessaires. Un financement autonome de la revue correspond à la seule manière de pouvoir traiter certains sujets intéressants mais non porteurs.

### Quel sont nos objectifs principaux pour 2009 ?

Notre objectif principal, au delà évidemment du caractère scientifique et pratique et bien entendu éthique, est de faire référencer la revue. Vous avez sans doute remarqué que les résumés des articles sont maintenant disponibles en anglais. Il s'agit d'une obligation pour le référencement de toute revue et cela permettra de consolider le niveau de nos articles car il s'agit d'un point important pour la reconnaissance de nos auteurs.

Nous souhaitons garder notre **approche pluri-disciplinaire** et allons privilégier les quelques domaines qui ont été moins représentés dans les premiers numéros telle que la fertilité, inscrite dans le dossier de cette édition.

Nous voulons aussi **privilégier les rubriques pratiques** avec notamment l'apparition de la rubrique : « *savoir prescrire* ». De telles fiches pratiques sont utiles pour connaître en un clin d'œil l'essentiel d'une thérapeutique.

Abonnez-vous !

C. Azoulay, E. Daraï et R. Rouzier

*Institut Gustave Roussy, Villejuif*

Lors de la prise en charge d'une pathologie carcinologique chez une femme en âge de procréer, le premier objectif est certes de traiter le plus efficacement possible, mais, passé le stress de l'annonce du diagnostic, la question de la fertilité future doit être abordée. Le déroulement du traitement doit être expliqué à la patiente avec les risques les plus fréquents, mais aussi ceux concernant les possibilités éventuelles de grossesse après la prise en charge. Cette information est délicate à délivrer car la patiente est souvent en premier lieu préoccupée par son pronostic vital, de plus dans certains cas il existe une incertitude sur les possibilités de conception futures.

Une consultation spécialisée en AMP doit être organisée pour répondre au mieux aux interrogations de la patiente et aux possibilités s'il y a lieu de préservation de la fertilité.

Dans cette revue seront évoquées les conséquences prévisibles de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur la fertilité, les champs qui demeurent encore inconnus et les procédures à mettre en œuvre dans certains cas pour préserver la fertilité. Le point de vue de l'oncopsychologue permet de cerner les angoisses de la patiente et les réponses autres que scientifiques que l'on peut proposer. Il ne s'agit pas d'énoncer une prise en charge idéale qui ne se conçoit qu'individuellement. Toutefois ne pas aborder cette question initialement fait courir le risque d'omettre des possibilités actuelles ou à venir de préservation de la fertilité. Ainsi prévenir ces risques permettra d'épauler au mieux la patiente qui, à l'angoisse immédiate de la maladie, voit s'ajouter celle plus lointaine de ne pouvoir devenir mère.

# Bulletin d'abonnement

**Je m'abonne pour un an.**

RéfleXions en Gynécologie-Obstétrique

 **Déductible de vos frais professionnels**

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

En application de l'arrêté de juillet 2006  
portant homologation des règles  
de validation de la FMC,  
un abonnement à un périodique médical  
répondant aux critères de qualité définis  
par les CNFMC donne droit  
à 4 crédits FMC/an,  
dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Médecin**

## Sage femme, Infirmière...

**Interne/ Etudiant** (joindre un justificatif)**Etranger (Dom-Tom inclus) et/ou Institution**

☐ 1 an : 50 €

☐ 1 an : 40 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 2 ans : 70 €

☐ 2 ans : 55 €

☐ 2 ans : 120 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme :                    

Date d'expiration : 

--	--	--	--

Signature :

**Bulletin à retourner à :**

JBH Santé,

53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS

Une facture justificative vous sera adressée

## RÉDACTEURS EN CHEF

*Conseiller Spécial de la Rédaction :*  
**Pr Emile Daraï** (Paris)

**Dr Catherine Azoulay** (Paris)  
**Pr Roman Rouzier** (Paris)

## COMITÉ DE RÉDACTION

**Dr Hélène BORNE**, (Paris)  
**Dr Jean-Luc BRUN**, (Bordeaux)  
**Dr Marianne BUHLER**, (Paris)  
**Dr Sophie CAMATTE**, (Toulon)  
**Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE**, (Paris)  
**Dr Olivier GRAESSLIN**, (Reims)  
**Pr Jean-Marie JOUANNIC**, (Paris)  
**Dr Pierre KHALIFA**, (Paris)  
**Dr Olivier PARANT**, (Toulouse)  
**Pr Christophe PONCELET**, (Bondy)  
**Dr Catherine UZAN**, (Villejuif)  
**Dr Marie VELUIRE**, (Paris)

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

**Pr Jean-Marie ANTOINE** (Paris)  
**Dr Yves ARDAENS** (Lille)  
**Dr Marc BAZOT** (Paris)  
**Dr Joëlle BELAISCH-ALLART** (Sèvres)  
**Pr Jean-Louis BENIFLA** (Paris)  
**Pr Philippe BOUCHARD** (Paris)  
**Pr Michel CANIS** (Clermont-Ferrand)  
**Dr Damienne CASTAIGNE** (Villejuif)  
**Dr Marie CHEVRET-MEASSON** (Lyon)  
**Pr Bernard CORTET** (Lille)  
**Pr Michel COSSON** (Lille)  
**Pr Pierre COSTA** (Nîmes)  
**Pr Dominique DALLAY** (Bordeaux)  
**Dr Bernard FLIPO** (Nice)  
**Dr Marc GANEM** (Paris)  
**Pr Ulysse GASPARD** (Liège)  
**Pr Anne GOMPEL** (Paris)  
**Pr Jean LEVEQUE** (Rennes)  
**Pr Pierre MARES** (Nîmes)  
**Pr Dominique MAHIEU-CAPUTO** (Paris)  
**Pr Philippe MERVIEL** (Amiens)  
**Dr Sylvain MIMOUN** (Paris)  
**Pr Bernard-Jean PANIEL** (Créteil)  
**Pr Christian QUEREUX** (Reims)  
**Pr Didier RIETHMULLER** (Besançon)  
**Pr René-Charles RUDIGOZ** (Lyon)  
**Pr Robert SAURA** (Bordeaux)  
**Dr Jean-Yves SEROR** (Paris)  
**Pr Marc SPIELMANN** (Villejuif)  
**Pr Charles SULTAN** (Montpellier)  
**Pr Arnaud WATTIEZ** (Strasbourg)

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT  
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY  
Abonnements : Louise ASCOLI  
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS - Obernay  
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

## SOMMAIRE

- 2** Avant-propos : Abonnez-vous ! ————— *C. Azoulay, E. Daraï et R. Rouzier*  
**3** Edito ————— *Catherine Uzan*

## DOSSIER

### FERTILITÉ APRÈS CANCER

- 5** Dans quels cas peut-on préserver la fertilité lors d'une chirurgie gynécologique oncologique ? ————— *C. Uzan, R. Rouzier, P. Morice*  
**9** Les risques liés à la chimiothérapie ————— *Valérie Laurence, Laurent Mignot*  
**13** Les risques liés à la radiothérapie ————— *Cyrus Chargari, Nicolas Magné*  
**16** Grossesse et cancer ?  
De l'angoisse de mort au projet de vie ————— *Nicole Landry-Dattee*

### MISE AU POINT

- 19** Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées ————— *Afssaps*

### MÉNOPAUSE

- 22** La ménopause: une période à risques ? ————— *Juliane Berdah*

### ÉTUDE

- 25** Intérêt d'une supplémentation en fer par Oligobiane FeCu® pour corriger la carence en fer chez les femmes en âge de procréer ————— *Catherine Azoulay et Séverine Bieuvelet*

## 3 ABONNEMENT

## COMITÉ DE LECTURE

<b>Dr Aubert AGOSTINI</b> (Marseille)	<b>Pr Serge DOUVIER</b> (Dijon)	<b>Pr Franck PERROTIN</b> (Tours)
<b>Dr Katty ARDAENS</b> (Seclin)	<b>Dr Gilles DUBERNARD</b> (Lyon)	<b>Dr Jean Yves PONS</b> (St Maur)
<b>Dr Catherine AZOULAY</b> (Paris)	<b>Dr Raffaële FAUVET</b> (Amiens)	<b>Dr Catherine RONGIERES</b> (Strasbourg)
<b>Pr Florence BRETTELLE</b> (Marseille)	<b>Dr Patrick FENICHEL</b> (Nice)	<b>Pr Roman ROUZIER</b> (Paris)
<b>Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET</b> (Paris)	<b>Dr Juliette GUIBERT</b> (Poissy)	<b>Dr Marie Victoire SENAT</b> (Clamart)
<b>Dr Pierre COLLINET</b> (Lille)	<b>Dr Gilles KAYEM</b> (Créteil)	<b>Dr Pascale THIS</b> (Versailles, Paris)
<b>Dr Marie-Antoinette de CRÉCY</b> (Ste Geneviève des Bois)	<b>Dr Michèle LACHOWSKY</b> (Paris)	<b>Pr Philippe TOURAINE</b> (Paris)
<b>Pr Emile DARAÏ</b> (Paris)	<b>Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE</b> (Paris)	<b>Dr Vassili TSATSARIS</b> (Paris)
	<b>Dr Brigitte LETOMBE</b> (Lille)	<b>Pr Laurent ZELEK</b> (Bobigny)

# Dans quels cas peut-on préserver la fertilité lors d'une chirurgie gynécologique oncologique ?

C. UZAN<sup>(1)</sup>, R. ROUZIER<sup>(2)</sup>, P. MORICE<sup>(1)</sup>

1 : Institut Gustave Roussy, Villejuif

2 : Hôpital Tenon, Paris

## résumé

Lors de la prise en charge des cancers gynécologiques, les conséquences pour la fertilité doivent être d'emblée évoquées. Dans certains cas, un traitement conservateur est envisageable. Il faut pouvoir exposer les risques de récurrence en cas de traitement conservateur et l'impact d'éventuelles récurrences sur la survie. Par ailleurs il faut loyalement informer le couple sur les résultats en terme de taux de grossesse et d'enfant vivant, ainsi que sur les possibilités et les limites de la procréation médicalement assistée dans ce contexte particulier. Enfin, il faut expliquer que, dans certains cas, un traitement conservateur envisagé en préopératoire ne pourra finalement pas être réalisé. Une consultation spécialisée en AMP doit être proposée, si nécessaire. Les situations où un traitement conservateur peut être proposé dans les cancers gynécologiques sont ici exposées.

## Abstract :

When a gynaecological cancer is announced to a patient, risks regarding future fertility must be exposed. In some specific cases, a conservative treatment can be realised. Risks of recurrence and impact of potential recurrence on survival after conservative treatment have to be explained. Moreover, the physician must be able to answer couples' interrogation about pregnancy and alive newborn rates and possibilities of procreation medically assisted in these particular cases. Finally, the patient should be warned that, although a conservative treatment has been proposed before surgery, in some cases, it can't be achieved. A specialised consult in ART has to be scheduled, if necessary. Cases in which a conservative treatment for gynaecologic cancer can be proposed are detailed above.

## Les points forts

- En cas de patiente en âge de procréer, la problématique de la préservation de la fertilité doit être abordée dès le début de la prise en charge
- Un traitement conservateur peut être proposé dans certains cas bien déterminés, dans d'autres cas les données sont plus incertaines
- Une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire est nécessaire (oncologue, chirurgien, spécialiste d'AMP, psychologue)
- Il faut savoir expliquer que dans certains cas le traitement conservateur est formellement contre-indiqué, et que la prise en charge carcinologique prime.

## mots-clés

Chirurgie,  
Cancer de l'ovaire,  
Tumeur borderline,  
Cancer du col,  
Cancer de l'endomètre,  
Traitement conservateur,  
Fertilité

## Key words

Surgery,  
Ovarian cancer,  
Borderline tumour,  
Cervix cancer,  
Endometrial cancer,  
Conservative treatment,  
Fertility

Lors de la chirurgie pour cancer gynécologique, le premier objectif est bien sûr de traiter le plus efficacement la pathologie tumorale. Toutefois cette prise en charge carcinologique peut, dans certains cas, aller de paire avec un traitement moins radical pour préserver la fertilité de la patiente. L'âge moyen lors de la première grossesse est en France de 29 ans et les grossesses tardives sont de plus en plus fréquentes, ainsi la question d'une préservation de la fertilité se pose de plus en plus souvent chez les patientes atteintes d'un cancer de la sphère génitale. Passé le choc de l'annonce du cancer, le clinicien doit savoir identifier les cas où un traitement conservateur est envisageable et évoquer les différentes alternatives avec le couple, même si, trop préoccupé par le diagnostic vital, la patiente n'envisage pas ce problème. Il faut pouvoir exposer les risques de récurrence en cas de traitement conservateur et l'impact d'éventuelles récurrences sur la survie.

Risque obstétrical	Risque relatif (RR, IC 95%)
Accouchement prématuré	2,59 (1,80-3,72)
Rupture prématurée des membranes	2,69 (1,62-4,46)
Recours à une césarienne	3,17 (1,07-9,40)
Hypotrophie (nouveau-né de moins de 2500g)	2.53 (1,19-5,36)

**Tableau 1 :** Risques obstétricaux de la conisation de plus de 10mm (méta-analyse Kyrgiou et coll, Lancet 2006 (2))

Stade FIGO	Traitement conservateur
1A1 (micro-invasif < 3 mm)	Conisation
1A2 (micro-invasif entre 3 et 5 mm)	Conisation ou trachélectomie élargie
IB1 inférieur ou égal à 2 cm sans emboles	trachélectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne (si N-)
Lésion de 2 à 3 cm, existence d'emboles, adénocarcinome	Discuté selon les auteurs, au cas par cas, le risque semble plus élevé
Lésion > 3 cm, stades ≥IB2	NON

**Tableau 2 :** Stades de cancers du col où un traitement conservateur peut être proposé

Par ailleurs il faut loyalement informer sur les résultats en terme de taux de grossesse et d'enfant vivant, ainsi que sur les possibilités et les limites de la procréation médicalement assistée dans ce contexte particulier. Nous évoquerons successivement les différents cancers gynécologiques où un traitement chirurgical conservateur est envisageable et quelles en sont les chances de succès en terme de conception.



## Dysplasie du col utérin

Les dysplasies de haut grade concernent souvent des patientes jeunes. La conisation permet un traitement efficace pour éviter l'évolution vers un cancer du col. Les patientes doivent être prévenues que la conisation est associée à des risques obstétricaux. En effet, après conisation à l'anse diathermique, Samson et coll rapportent un risque relatif (RR) de rupture prématurée des membranes avec accouchement prématuré de 4,4 (IC 1,48 – 14, 09), le RR d'hypotrophie est de 3 (IC 1,52 – 6,46) et le RR d'accouchement prématuré avant 37 semaines d'aménorrhée est de 3,5 (IC 1,9 – 6,95)<sup>(1)</sup>. Ces risques ont été confirmés par une méta-analyse récente<sup>(2)</sup> (**Tableau 1**). Ces risques étaient également corrélés à la hauteur de la conisation supérieure à 10 mm.



## Cancer du col à un stade précoce

Vingt-huit pourcents de ces cancers surviennent chez des femmes de moins de 40 ans. De plus, 76% des cancers détectés chez des femmes de moins de 40 ans surviennent chez des nullipares au stade I soulignant le problème de la préservation de la fertilité.

Les critères pour juger si un traitement conservateur est envisageable dépendent de l'examen clinique (stade FIGO), de l'IRM (taille de la lésion, hauteur dans le canal cervical, distance entre le pôle supérieur de la lésion et isthme utérin) et de la relecture des lames qui est recommandée systématiquement pour vérifier la profondeur d'invasion et l'existence ou non d'emboles. Les cas de cancers où un traitement conservateur est envisageable sont résumés dans le **tableau 2**.

Lorsqu'une trachélectomie élargie (résection du col, d'une portion de l'isthme et des paramètres) est proposée, la patiente doit être prévenue des risques de :

- renoncement à un traitement conservateur en per opératoire en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne ou de lésion plus étendue avec atteinte de la tranche de section en examen extemporané (9% des cas selon Plante et coll<sup>(3)</sup>)

- totalisation du traitement avec deuxième intervention.

Il faut de plus informer loyalement sur les résultats en terme de récurrence (4,1% à 3 ans), de mortalité (2,5%) et de fertilité ultérieure après trachélectomie élargie. Quarante trois pourcents des patientes ayant eu une trachélectomie élargie ont eu une grossesse. Le taux de fausse couche du premier trimestre est de 16%, celui de perte fœtale du deuxième trimestre de 10%. 68% des patientes poursuivant une grossesse ont accouché au troisième trimestre et 72% de ces dernières ont accouché à terme. Enfin, la trachélectomie élargie peut être une source d'infertilité. Pour certains auteurs, après une information exhaustive, seul un tiers des patientes ayant une indication à une trachélectomie élargie ont opté pour cette stratégie.



## Tumeur borderline de l'ovaire

Les tumeurs borderline (ou tumeur ovarienne frontière) représentent 10 à 20% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'ovaire. Le pic d'incidence est de 40 ans, se pose donc la problématique du traitement conservateur. Le pronostic de ces lésions est excellent : elles sont souvent diagnostiquées au stade I (80%), le risque de récurrence est relativement faible et accessible à une chirurgie de rattrapage alors que l'évolution sous une forme invasive reste rare. Le diagnostic histologique en extemporané n'est pas toujours facile ce qui expose les patientes au risque d'une deuxième intervention.



Le traitement non conservateur d'une tumeur borderline consiste chez une femme non désireuse de grossesse en une cytologie péritonéale, une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une omentectomie infra colique et des biopsies péritonéales. Le risque de récurrence est alors d'environ 5%. Pour les tumeurs mucineuses, une appendicectomie est également recommandée. Le traitement conservateur repose sur la conservation de l'utérus et d'au moins une fraction d'un ovaire mais impose l'ensemble des autres gestes nécessaires à la stadification. Selon les auteurs, le taux de traitement conservateur varie de 12% à 56%. Pour les patientes présentant une tumeur borderline ovarienne unilatérale, le traitement consiste le plus souvent en une annexectomie. En cas de traitement conservateur avec annexectomie, le risque de récurrence est d'environ 15%, par contre en cas de kystectomie, il s'élève aux alentours de 30%. En cas de tumeur borderline bilatérale, une annexectomie du côté de la lésion la plus

volumineuse et une kystectomie du côté opposé sont proposés. Palomba et coll<sup>(4)</sup>, dans ces cas de tumeurs bilatérales, ont comparé la kystectomie bilatérale à l'annexectomie unilatérale associée à la kystectomie controlatérale et retrouvaient un délai de récurrence et un taux de récurrence plus élevé pour le groupe kystectomie bilatérale mais un délai d'obtention de grossesse plus court. Les données concernant l'usage de l'AMP sont encore insuffisantes. Dans certains cas, les lésions occupent la plus large partie des 2 ovaires et une annexectomie bilatérale peut s'avérer nécessaire (**Figure 2**). La patiente doit être prévenue de ce risque et une éventuelle cryopréservation ovarienne peut être proposée. Sur le tissu ovarien retiré, si est identifiée une zone de tissu sain, elle peut être cryopréserver. Pour l'instant, seules 4 grossesses ont été publiées à partir de ce type de préservation ovarienne et aucune dans les cas de tumeurs borderline. Toutefois, dans les cas de patientes jeunes, aucune possibilité de développement futur des techniques ne doit être négligée et une consultation spécialisée avant chirurgie doit être organisée pour expliquer les possibilités mêmes limitées de préservation de la fertilité. Encore une fois, peu d'études sont disponibles pour apprécier l'effet d'une AMP après traitement conservateur d'une tumeur borderline mais les études in vitro sont plutôt encourageantes. Ces cas doivent être discutés au cas par cas, en réunion multidisciplinaire.

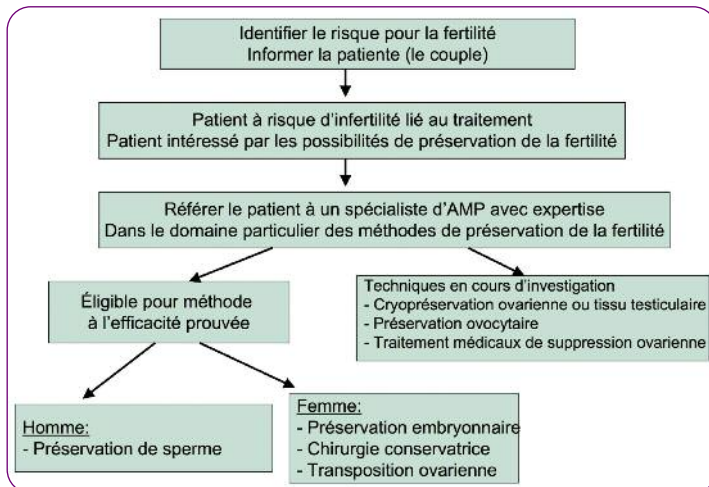
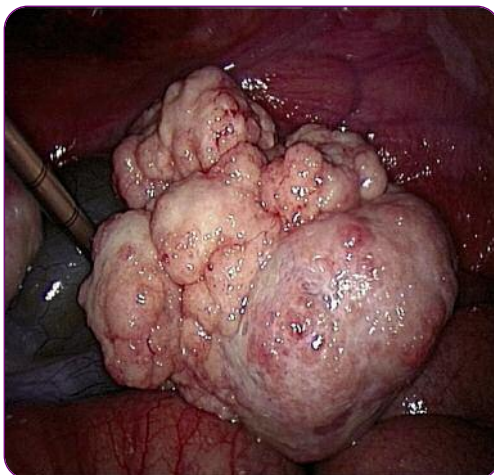


Figure 1 : Préserver la fertilité : recommandations ASCO (tiré du JCO (8))

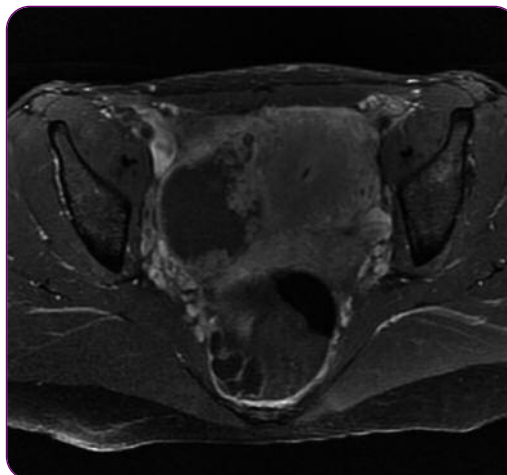
## Les Tumeurs malignes de l'ovaire

Le pic d'incidence des formes épithéliales qui sont les plus fréquentes est de 60 ans. La problématique du traitement conservateur se pose donc plus rarement. Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées

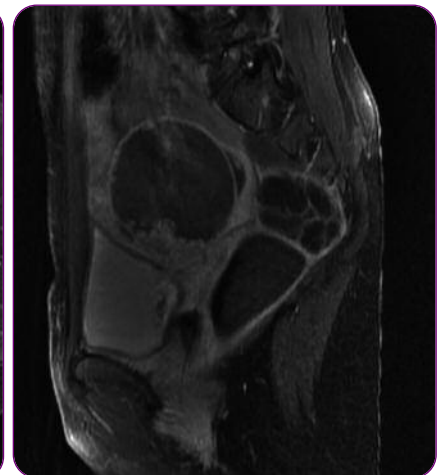
Figure 2 : Tumeur borderline bilatérale



a-aspect lors de la chirurgie



b-IRM (coupe transversale)



c-IRM (coupe sagittale)

à un stade avancé avec un pronostic réservé. Le traitement chirurgical, sauf forme très limitée de grade 1, doit être complété par une chimiothérapie. Le traitement classique du cancer de l'ovaire comporte, outre les gestes cités pour une tumeur borderline, une omentectomie infra gastrique et une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique. Les études française, américaine et italienne s'accordaient à juger qu'un traitement conservateur peut être proposé dans les stades IA grade 1 (tumeur limitée à un ovaire) <sup>(5)</sup>. La lymphadénectomie est nécessaire pour certifier le stade précoce. Pour les grades 2 et 3, les conclusions divergent. Dans la plus large série (62 patientes) parue récemment <sup>(6)</sup>, les auteurs proposaient un traitement conservateur pour les stades IA à C, grade I et II. Toutes les patientes ayant eu un traitement conservateur au-delà du stade IC ou grade III avaient une moins bonne survie. Les données de l'AMP chez des patientes ayant eu un traitement conservateur pour cancer de l'ovaire sont trop parcellaires pour permettre de conclure.

Pour les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire (tératomes immatures, tumeurs des cordons sexuels), un traitement conservateur est réalisable et de bon pronostic pour les tumeurs de stade I et II. Les chimiothérapies utilisées pour ce type de tumeurs (à base de bléomycine, d'étoposide et de sel de platine) permettent de préserver la fonction ovarienne.

Cependant nous ne disposons pas de données suffisantes pour apprécier la fertilité après traitement conservateur.

## ● ● ● ● ● Hyperplasies atypiques et cancer de l'endomètre

La classification des hyperplasies de l'endomètre demeure débattue, rendant difficile la comparaison entre les différentes séries de la littérature. Le risque d'évolution spontanée vers un carcinome varie en fonction du type d'hyperplasie et selon les auteurs (près de 40% pour les hyperplasies complexes

avec atypies). De plus, se pose le problème du risque de méconnaissance d'un carcinome lors du diagnostic d'une hyperplasie atypique de l'endomètre (17 à 52% selon les auteurs). Ces risques étant exposés à la patiente, la majorité des hyperplasies atypiques régressent sous traitement progestatif, avec cependant un risque d'évolution à 5 ans en carcinome dans 5% des cas.

L'hyperplasie peut être diagnostiquée sur biopsie d'endomètre chez une patiente consultant pour infertilité, les données sur l'AMP dans cette situation demeurent peu nombreuses. Un suivi régulier est de toute façon nécessaire, notamment par hystéroscopie pour ne pas manquer l'évolution vers un carcinome.

Le cancer de l'endomètre survient le plus souvent chez des femmes ménopausées, cependant 20% des ces lésions sont diagnostiquées chez des patientes de moins de 40 ans. Le traitement conservateur des adénocarcinomes de l'endomètre peut être envisagé pour des tumeurs de stade Ia et de grade 1 et 2 (tumeur intra-muqueuse, sans invasion myométriale). Toutefois l'évaluation du stade, en l'absence d'hystérectomie, est basée sur l'IRM (invasion myométriale) et la biopsie d'endomètre (grade) et tous deux peuvent sous évaluer la lésion. Les progestatifs et les analogues de la GnRH ont été proposés dans le traitement conservateur des cancers de l'endomètre. Le traitement repose sur l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone (500 mg/j) ou l'acétate de mégestrol (80 à 160 mg/j). Le délai moyen de réponse varie selon les séries de 4 à 8 mois ce qui impose une surveillance rigoureuse par hystéroscopie et biopsie. Il n'existe pas de critère permettant de définir la durée optimale du traitement. Sur une revue de la littérature comportant 133 cas, 76% des patientes ont eu une réponse complète parmi lesquelles 34% ont récidivé <sup>(7)</sup>. Le taux de grossesse est de 32%. Quatre décès ont été rapportés dans les cas de traitement conservateurs pour cancer de l'endomètre, avec notamment métastases ovariennes et carcinose péritonéale, justifiant pour certains auteurs l'évaluation préalable par coelioscopie. Pour permettre d'informer au mieux les patientes, ces cas doivent être colligés par des centres spécialisés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1 Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):325-32
- 2 Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:489-98.
- 3 Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;98:3-10.
- 4 Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, Marconi D, Tolino A, Zullo F. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2007;22:578-85.
- 5 Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, Duvillard P, Lhomme C, Castaigne D, Classe JM, Bonnier P, GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod.* 2005;20:1379-85.
- 6 Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):345-53.
- 7 Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, Gonzalez-Martin A. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008
- 8 Nakayama K, Ueno NT. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation should be implemented regardless of disease status or previous treatments. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5334-5



# Les risques liés à la chimiothérapie

VALÉRIE LAURENCE, LAURENT MIGNOT

Département d'Oncologie Médicale  
Institut Curie, Paris

## résumé

Le risque d'infertilité, par le biais de la gonadotoxicité des chimiothérapies, est une des séquelles à long terme majeures chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Ce risque diffère selon l'âge et le sexe des patients au moment du traitement, le schéma thérapeutique et les associations de médicaments cytotoxiques utilisées. Les alkylants sont les médicaments les plus gonadotoxiques, avec une stérilité définitive quand ils sont utilisés dans des schémas d'intensification thérapeutique. L'évaluation des « dégâts » de la chimiothérapie sur les gonades fait partie du suivi des patients, qu'ils aient été traités dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte en âge de procréer, et est particulièrement difficile chez les femmes.

## Abstract :

Infertility risk is one of the most challenging long-term sequelae due to chemotherapy for children, teenagers, and young adults cancer patients. This risk depends on patient's age and sex, and on drug regimen. Alkylating agents are the most gonadotoxic drugs, especially when given in high-dose regimen before haematopoietic stem cell reinjection. Evaluation of gonadal damage must be part of the long-term follow-up for survivors, and might be difficult in female patients.

## mots-clés

Chimiothérapie  
Gonadotoxicité  
Schéma de traitement  
Risque d'infertilité

## Key words

Chemotherapy  
Gonadotoxicity  
Drug regimen  
Infertility risk

L'amélioration du pronostic et de la survie après traitement d'un cancer, que ce soit chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, a fait émerger la nécessité de prendre en compte au mieux les conséquences des traitements. L'hypofertilité induite par la gonadotoxicité des traitements anticancéreux peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie des patients guéris, qu'ils aient été traités dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte. L'évaluation du risque gonadotoxique des traitements anticancéreux est donc une nécessité avant de pouvoir au mieux informer les patients et/ou leurs parents.



## Fertilité naturelle des patients traités pour cancer

La définition de l'infertilité est l'impossibilité de concevoir après 2 ans de rapports non protégés selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 1 an selon certaines publications<sup>(1, 2)</sup>. Même dans le cadre de cette définition, plusieurs facteurs peuvent rendre cette évaluation difficile: les patients traités pour un cancer peuvent être plus réticents à avoir un projet parental en raison des conséquences psychologiques et affectives de la maladie et des traitements, ils ont parfois la perception d'un risque plus élevé de malformations congénitales pour leurs enfants en raison de la chimiothérapie qu'ils ont reçu, même si la littérature ne retrouve pas de risque de plus élevé<sup>(3)</sup>. De plus, cette définition prend en compte la fertilité d'un couple et donc les risques d'hypofertilité du ou de la partenaire du ou de la patiente<sup>(4)</sup>. L'absence de

paternité chez un homme ou de grossesse chez une femme traités pour un cancer ne peut donc pas toujours être interprétée comme une stérilité.



## Risque gonadotoxique et chimiothérapie

La gonadotoxicité de la chimiothérapie varie selon l'âge, le sexe, le schéma thérapeutique et les doses des médicaments cytotoxiques, et la tolérance individuelle.

Une des études princeps sur la gonadotoxicité des traitements anticancéreux reçus pendant l'enfance et l'analyse de ses facteurs de risque a été celle publiée en 1987 par Byrne et coll. Cette étude rétrospective sur 5 centres, analysant 1232 patients traités avant l'âge de 20 ans avec un suivi de plus de 5 ans, et 2253 sujets-contrôle parmi la fratrie de ces patients, ajustait la fertilité évaluée par le taux de grossesses et d'enfants nés, avec l'âge de mariage, la durée de mariage, le sexe, et montrait que :

- la fertilité relative des survivants était de 0,85 (0,78-0,92), inférieure de 15 % par rapport aux sujets-contrôle
- les hommes étaient plus atteints que les femmes (fertilité relative ajustée 0,76 versus 0,93 chez les femmes)
- la radiothérapie sous diaphragmatique diminuait la fertilité de l'ordre de 25 % dans les 2 sexes
- la chimiothérapie avec agents alkylants diminuait la fertilité chez les hommes de 60 %, et pas chez les femmes
- l'association des 2 traitements (alkylants et radiothérapie sous diaphragmatique) diminuait la fertilité globalement à 0,57, de façon plus significative chez les hommes que chez les femmes

L'intérêt de cette étude était son grand nombre de patients et leur suivi au long cours, la solidité de l'analyse, l'analyse de la fertilité en tenant compte des facteurs maritaux. Il faut néanmoins souligner qu'il s'agissait de la "première vague" des longs survivants, avec des traitements datant des années 1970 et 1980, qui n'est plus tout à fait superposable avec les patients traités actuellement, avec une sous représentation des tumeurs traitées dans la petite enfance comme les leucémies aiguës. Elle confirmait que le risque de stérilité dépend du sexe, du type de traitement et de pathologie, et que plus de 80 % des patients traités pour cancer ne sont pas stériles<sup>[5]</sup>.

### ■ Pour les hommes

La chimiothérapie agit de façon délétère sur l'épithélium germinatif avec survie relative des cellules de Leydig et de Sertoli, avec augmentation de la FSH secondaire à l'atteinte des cellules germinales et LH pouvant être normale. L'atteinte gonadique résulte le plus souvent en une infertilité sans perte

de fonction endocrine. Elle dépend du type et de la classe des agents cytotoxiques utilisés, de leur nombre, des doses totales, de la durée de traitement, de l'âge du patient, et de sa susceptibilité individuelle. Les alkylants comme le cyclophosphamide, le cisplatine, le chlorambucil, la méchloréthamine, le melphalan, le busulfan, la procarbazine, les nitrosurées, entraînent le risque le plus notable. L'azoo- ou oligospermie peut être temporaire pour des doses cumulées de cisplatine de 400 à 600 mg/m<sup>2</sup>, avec récupération de la spermatogenèse dans

Médicaments (dose cumulée)	Effet
<b>Chlorambucil (1,4 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>Cyclophosphamide (&gt;7,5 à 9 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>Procarbazine (4 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>)</b> <b>Cisplatine (500 g/m<sup>2</sup>)</b>	Azoospermie prolongée
<b>BCNU (1 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>CCNU (500 mg/m<sup>2</sup>)</b>	Azoospermie à l'âge adulte si traitement dans l'enfance
<b>Busulfan (600 mg/kg)</b> <b>Ifosfamide (42 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>BCNU (300 mg/m<sup>2</sup>)</b> <b>Moutarde azotée</b> <b>Actinomycine</b>	Très probable azoospermie, mais toujours associés avec d'autres médicaments gonadotoxiques
<b>Doxorubicine</b> <b>Thiotepa (400 mg/m<sup>2</sup>)</b> <b>Cytarabine (1 g/m<sup>2</sup>)</b> <b>Vinblastine</b> <b>Vincristine (8 g/m<sup>2</sup>)</b>	Effet potentiellement additionné avec d'autres médicaments gonadotoxiques Utilisés seuls, diminution temporaire du nombre de spermatozoïdes
<b>Amsacrine</b> <b>Bléomycine</b> <b>Dacarbazine</b> <b>Daunorubicine</b> <b>Epirubicine</b> <b>Etoposide</b> <b>Fludarabine</b> <b>Fluorouracile</b> <b>Méthotrexate</b> <b>6-mercaptopurine</b> <b>Mitoxantrone</b>	Diminution temporaire du nombre de spermatozoïdes dans le cadre de schémas standard
<b>Anticorps monoclonaux</b> <b>Inhibiteurs de tyrosine kinase</b> <b>Oxaliplatine</b> <b>Irinotecan</b> <b>Taxanes</b>	Effets mal ou non connus

Tableau 1 : Effets des médicaments cytotoxiques sur la spermatogénèse (d'après 1)

50% des cas à 2 ans et 80 % à 5 ans. La chimiothérapie myéloablatrice utilisant des alkylants à fortes doses (cyclophosphamide, busulfan) entraîne une stérilité définitive. La gonadotoxicité des alkylants dans le cadre des conditionnements est potentialisée par l'irradiation corporelle totale (ICT) : en effet, la radiothérapie atteint les cellules germinales des testicules, avec une atteinte dès 0,35 Gys, irréversible sur la production des spermatozoïdes à une dose supérieure à 6 Gys. Le **tableau 1** résume l'effet des médicaments cytotoxiques sur la spermatogenèse.

Les garçons exposés dans l'enfance à des alkylants ont en général un développement pubertaire normal. Des signes biologiques sans signes cliniques d'atteinte endocrinienne d'atteinte compensée des cellules de Leydig (LH élevée et testostérone diminuée) sont fréquents <sup>(1, 4, 6)</sup>.

### ■ Pour les filles

L'atteinte germinale et endocrine est le plus souvent parallèle. La chimiothérapie et la radiothérapie diminuent la réserve folliculaire, d'où le risque de ménopause précoce. Chez la souris, il faut noter que la destruction de 50 % des follicules primordiaux n'affecte pas leur potentiel de reproduction à l'arrêt du traitement. Les études cliniques permettent une évaluation indirecte de l'atteinte ovarienne par l'histoire gynécologique, l'existence de cycles, le profil endocrinien et le taux de grossesses.

La gonadotoxicité de la chimiothérapie est moins fréquente que chez les garçons ; le risque d'atteinte de la fertilité et de ménopause précoce dépend de l'âge, des médicaments utilisés (agents alkylants), du schéma et de la durée de traitement, des doses atteintes, et de la tolérance individuelle (**cf tableau 2**). Néanmoins, la chimiothérapie myéloablatrice utilisant des alkylants à fortes doses (cyclophosphamide, busulfan) entraîne une castration définitive avec impubérisme si le traitement a été administré chez une fillette. Le taux d'aménorrhée chimio-induite et de récupération de cycles menstruels après une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein dépend clairement, pour un même schéma thérapeutique, de l'âge : les cycles menstruels réapparaissent chez 39 à 55 % des femmes de moins de 40 ans versus 0-11 % chez les femmes de plus de 40 ans <sup>(7)</sup>

Il faut souligner que l'existence de règles régulières et de grossesses après le traitement chez les patientes ne signifie pas l'absence d'atteinte ovarienne, et que le risque de ménopause précoce est difficile à évaluer et à dater. <sup>(1, 8)</sup>. L'association de la radiothérapie sous diaphragmatique et de l'utilisation d'alkylants dans l'enfance augmente de 27 fois le risque de ménopause précoce entre 21 et 25 ans <sup>(8, 9)</sup>

Risque évalué	Schéma thérapeutique
<b>Haut risque &gt; 80 %</b>	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après ICT + cyclophosphamide ou cyclophosphamide ou melphalan + busulfan Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein par 6 cycles de CMF, FEC ou FAC chez patientes > 40 ans
<b>Risque intermédiaire</b>	Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein par 6 cycles de CMF, FEC ou FAC chez patientes entre 30 et 39 ans ou par 4 cycles d'AC chez patientes > 40 ans
<b>Risque faible &lt; 20 %</b>	ABVD CHOP 4 à 6 cycles CVP Traitement de leucémie aigue myéloblastique par anthracycline et cytarabine Traitement de leucémie aigue lymphoblastique Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein par 6 cycles de CMF, FEC ou FAC chez patientes < 30 ans ou par 4 cycles d'AC chez patientes de < 40 ans
<b>Risque très faible</b>	Vincristine Fluorouracile Méthotrexate
<b>Anticorps monoclonaux Inhibiteurs de tyrosine kinase Oxaliplatine Irinotecan Taxanes</b>	Effets mal ou non connus

**Tableau 2 :** Effets des médicaments cytotoxiques sur le risque d'aménorrhée définitive (d'après 1)

CMF : cyclophosphamide/méthotrexate/5-FU ;

FEC ou FAC : 5-FU/epirubicine ou doxorubicine/

cyclophosphamide; AC: doxorubicine/cyclophosphamide ;

ABVD : doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine ;

CHOP : cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone ;

CVP : cyclophosphamide/vincristine/prednisone

### Que retenir

- Chez les garçons et les hommes, atteinte de la fonction germinale avec le plus souvent préservation de la fonction endocrine, alors que les atteintes endocrines et exocrines sont parallèles chez les filles les femmes
- Dans le cancer du sein, risque d'infertilité et d'aménorrhée chimio induite liés au schéma de chimiothérapie et à l'âge+++ de la patiente
- Risque individuel parfois difficile à évaluer

## Suivi

Pour les patients traités dans l'enfance, le suivi doit prendre en compte le développement pubertaire par l'évaluation des stades de Tanner dans les 2 sexes, l'histoire gynécologique et familiale chez les filles. Après la puberté et pour les patients traités après l'adolescence et à l'âge adulte, l'évaluation de la sexualité et d'éventuels problèmes de libido, d'impuissance chez les garçons, la possibilité d'en discuter doivent faire partie de la consultation.

Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'un spermogramme est possible à n'importe quel moment de leur suivi. Le spermogramme doit être proposé en cas d'anomalies des dosages de FSH, LH et testostérone après la puberté.

Chez les filles, l'absence de développement pubertaire et une aménorrhée secondaire doivent faire pratiquer des dosages hormonaux et une échographie pelvienne. Il est difficile d'évaluer précisément le potentiel de fertilité, le risque individuel de ménopause précoce, et le pronostic d'une aide médicale à la procréation chez une patiente donnée : néanmoins, les dosages hormonaux, le dosage de l'inhibine B et de l'hormone anti-müllerienne, le compte des follicules antraux en échographie sont des aides précieuses d'évaluation de la réserve ovarienne<sup>(7)</sup>.

Néanmoins, au regard des capacités de récupération de la spermatogenèse chez les garçons et des incertitudes sur la fertilité des filles, de la tolérance individuelle aux traitements, la contraception ne doit pas être oubliée de la consultation, en particulier chez les adolescents<sup>(10)</sup>.

Au total, ce suivi des patients traités enfants, adolescents ou jeunes adultes fait appel à une équipe pluri disciplinaire comprenant oncologue pédiatre ou adulte, endocrinologue, gynécologue et spécialiste de la reproduction si une assistance médicale à la reproduction s'avère nécessaire.

### Que retenir

**Nécessité d'informer les patients (et leurs parents si nécessaire) des risques gonadotoxiques des schémas de traitement**

**Difficulté d'évaluer l'atteinte gonadotoxique des filles et des femmes ayant été traitées**

## Conclusion

La gonadotoxicité des chimiothérapies anticancéreuses dépend donc du sexe, de l'âge des patients mais aussi du type de traitement et des doses.

Pouvoir discuter du potentiel gonadotoxique d'un schéma thérapeutique avant la mise en route du traitement permet aux oncologues pédiatres et adultes d'informer et d'orienter au mieux les patients et/ou leurs parents. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et coll. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
2. Pacey A.A. Fertility issues in survivors from adolescent cancers. *Cancer Treat Rev*. 2007 Nov;33(7):646-55.
3. Fosså SD, Magelssen H, Melve K, et coll. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):77-82.
4. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12-7.
5. et coll. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med*. 1987 Nov 19;317(21):1315-21.
6. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, et coll. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 5;113 Suppl 1:S2-6.
7. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update*. 2005 Jan-Feb;11(1):69-89.
8. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):535-43.
9. et coll. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Mar;166(3):788-93.
10. Laurence V, Gbolade BA, Morgan SJ, Glaser A. Contraception for teenagers and young adults with cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Dec;40(18):2705-16.

# Les risques liés à la radiothérapie

CYRUS CHARGARI<sup>(1)</sup>, NICOLAS MAGNÉ<sup>(2)</sup>

1 : Service d'oncologie radiothérapie,  
Hôpital d'Instruction des Armées Val-de-Grâce, Paris

2 : Département de radiothérapie,  
Institut Gustave Roussy, Villejuif

## résumé

Les développements de la radiothérapie exclusive ou postopératoire ont permis d'améliorer la survie des patientes traitées pour des carcinomes gynécologiques. Cependant, l'une des conséquences fonctionnelles pour nos patientes en était une altération de la fertilité. La toxicité de la radiothérapie sur les fonctions reproductives est double, caractérisée par une altération des propriétés mécaniques de la filière génitale basse, mais aussi par une altération partielle ou complète du fonctionnement ovarien. De plus, cette toxicité gonadique peut être majorée par l'utilisation concomitante de la chimiothérapie ou les procédures chirurgicales. Cet article a pour objectif d'établir un état des lieux sur les risques de stérilité inhérents à la technique de radiothérapie, ainsi que sur les stratégies de préservation de la fertilité qui existent pour nos jeunes patientes.

## Abstract :

Development of exclusive or post operative radiotherapy improved survival of patients with gynaecological cancer. Although, fertility alteration is often the prize to pay. Toxicity on reproductive function is double: mechanical and on ovarian function. Moreover, gonadic toxicity can be increased by the associated use of chemotherapy or surgical procedure. This article described risks of infertility after pelvis radiotherapy and strategies to preserve fertility that can be used for young patients.

## mots-clés

Radiothérapie  
Fertilité  
Transposition ovarienne  
Toxicité tardive

## Key words

Sradiotherapy,  
Fertility,  
Ovarian transposition,  
Late toxicit

## Introduction

Qu'elle soit exclusive ou associée à une chimiothérapie concomitante, la radiothérapie pelvienne est fréquemment indiquée dans la prise en charge des tumeurs gynécologiques. Elle s'inscrit le plus souvent dans une prise en charge pluridisciplinaire, constituant parfois une alternative à la chirurgie ou la complétant dans les situations à risque de récurrence. La toxicité de la radiothérapie n'est cependant pas négligeable. D'une part, la toxicité aiguë à type de mucite radio-induite est le plus souvent sans réelle gravité car réversible.

D'autre part, la toxicité tardive de l'irradiation sur le tractus génital féminin peut entraîner des dysfonctions malheureusement irréversibles, associant troubles endocriniens, et dysfonction gonadique à l'origine d'une infertilité<sup>[1]</sup>.

Cette problématique est d'autant plus importante que l'indication de radiothérapie est posée chez des patientes jeunes, pour lesquelles le pronostic fonctionnel et l'impact sur la qualité de vie ne doivent absolument pas être négligés<sup>[2]</sup>.

Cependant, la responsabilité spécifique de la radiothérapie reste difficile à évaluer dans un contexte associant chirurgie et chimiothérapie. Peu de données sont disponibles quant aux conséquences sur la fertilité d'une irradiation pelvienne<sup>[3]</sup>. En effet, les études ayant évalué la toxicité tardive de la radiothérapie pelvienne n'ont que peu ou pas apprécié ses conséquences sur la fertilité. Pourtant, cet impact est réel et s'inscrit dans une double problématique, qui associe toxicité tardive sur la filière génitale basse à l'origine de dyspareunies parfois invalidantes, et altération des fonctions ovariennes reproductives.





## Conséquences mécaniques de la radiothérapie

Au décours de la radiothérapie, il apparaît précocement dans la muqueuse vulvo-vaginale des phénomènes capillaires mixtes à type de vasodilatation initiale et de vasoconstriction artériolaire. Une desquamation sèche est très fréquente, qui peut devenir exsudative en cas d'inflammation importante. Des réactions plus sévères à type d'ulcérations peuvent également survenir. La toxicité vulvaire et vaginale aiguë est majorée en cas d'utilisation d'une chimiothérapie concomitante associant des sels de platine ou des dérivés de 5 Fluoro-Uracile<sup>[4, 5]</sup>. Majorée chez les patientes obèses, elle est également dépendante de facteurs locaux tels que l'hygiène vulvaire et les frottements.

Suite aux éventuels dommages vasculaires à l'origine d'une hypoxie chronique, des phénomènes de remodelage tissulaire à type d'atrophie muqueuse et de sclérose peuvent persister plusieurs années après irradiation. Bien que ces phénomènes muqueux puissent évoluer très rarement vers des ulcérations, la formation de fistules (rectovaginales, vésicovaginales, ou uréthrovaginales), voire des nécroses vaginales sévères, ils restent le plus souvent modérés.

La toxicité tardive sur le tractus génital bas se développe dans les six à 12 mois qui suivent la radiothérapie, associant le plus souvent sécheresse vaginale et prurit vulvaire. Les télangiectasies de la muqueuse vaginale sont fréquemment mises en évidence. Une fibrose pelvienne paravaginale diffuse peut être observée, laquelle est à l'origine d'une perte progressive de l'élasticité vaginale. La sclérose des tissus conjonctifs sous-jacents a pour conséquences l'apparition de dyspareunies itératives, voire parfois d'une obstruction du conduit vaginal. Comme évoqué précédemment, les ulcérations muqueuses et les phénomènes de nécrose sont rares (moins de 1% des patientes), et doivent faire évoquer la possibilité d'une récurrence tumorale locale quand elles surviennent de façon isolée après traitement<sup>[6]</sup>.

Les remaniements radio-induits qui surviennent dans la muqueuse utérine et dans le myomètre peuvent également être à l'origine d'une réduction de la fertilité. Ils entraînent des modifications fonctionnelles et structurelles parfois importantes, à type d'hypoperfusion utérine, ou d'atrophie endométriale et myométriale. La perte de l'élasticité utérine associée à une fibrose et une atrophie muqueuse peut avoir des conséquences sur la fertilité, rendant aléatoire l'implantation embryonnaire à la muqueuse. Par ailleurs, les complications survenant au décours de la grossesse sont plus fréquentes que dans la population des patientes non traitées, associant fausses couches spontanées, placenta percreta, prématurité, et petit

poids à la naissance. Il a été démontré chez des patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie de 20 à 30 Gy dans l'abdomen durant leur enfance que la taille de l'utérus était significativement moindre après irradiation, que l'endomètre devenait relativement moins sensible à la stimulation hormonale, et que le flux vasculaire utérin était altéré. Il semble en effet que la délivrance de doses de l'ordre de 30 Gy dans le pelvis entraîne des dommages irréversibles de la musculature vasculaire et de la vascularisation utérine<sup>[7]</sup>.

Chez des patientes ayant bénéficié de doses moindres au décours d'une irradiation corporelle totale de l'ordre de 10 Gy, il semble exister une réversibilité partielle de ces lésions sous hormonothérapie substitutive. Cependant, les doses utilisées en carcinologie gynécologique pelvienne sont nettement plus importantes de l'ordre de 45 à 65 Gy, et exposent les patientes à des lésions vasculaires utérines irréversibles.

D'autre part, la radiothérapie peut être à l'origine de remaniements pelviens musculaires et osseux, ayant pour conséquence une atteinte de l'élasticité de l'ensemble du bassin<sup>[8]</sup>. Ces données peuvent partiellement expliquer l'incidence des complications au décours de la grossesse chez des patientes traitées dans leur enfance, ainsi que la majoration de la prématurité et de la morbi-mortalité périnatale. L'impact du volume tumoral initial sur la survenue ultérieure de troubles fonctionnels sexuels a été démontré. Plus ce volume est important, plus les remaniements tissulaires après radiochimiothérapie sont étendus. Par ailleurs, les doses prescrites de radiothérapie sont souvent majorées en cas de tumeurs gynécologiques localement évoluées, expliquant une iatrogénie accrue de la radiothérapie chez ces patientes<sup>[9]</sup>.



## Conséquences gonadiques de la radiothérapie

L'irradiation ovarienne entraîne une altération de la granulosa ovocytaire et une atrophie folliculaire<sup>[10]</sup>. La survie de certains follicules matures plus radiorésistants permet cependant de maintenir une fertilité transitoire, qui peut céder la place à une stérilité définitive. Par ailleurs, la radiothérapie accélère la sclérose des artérioles ovariennes. Bien que très variable d'une patiente à l'autre, l'action des rayonnements ionisants sur les gonades d'une patiente adulte âgée de plus de 40 ans entraîne une castration définitive dès lors que des doses de l'ordre de 5 Gy sont délivrées aux ovaires<sup>[11, 12]</sup>.

Chez les patientes plus jeunes, âgées de moins de 20 ans, il semble que l'ovaire puisse tolérer une dose majorée, allant dans certains cas jusqu'à 8-10 Gy. Plusieurs facteurs de risque d'infertilité ont été mis en évidence : la dose totale, le volume

de radiothérapie, la dose par fraction et l'énergie des photons utilisés sont à prendre en compte dans l'évaluation du risque de stérilité.

En cas d'irradiation abdominale avec protection pelvienne, il persiste un rayonnement diffusé de l'ordre de 5 à 10% de la dose prescrite. Il n'a pas été démontré que ce rayonnement diffusé exposait les patientes à un risque d'infertilité significatif. En cas d'irradiation pelvienne, la dose délivrée aux ovaires est nettement supérieure et expose donc à un risque majeur de stérilité définitive. Chez l'enfant, les données sont moins précises.

Dans une série rétrospective de 130 patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie de la partie supérieure de l'abdomen dans l'enfance pour tumeurs de Wilms, il était démontré une préservation de la fertilité chez certaines patientes ayant pourtant reçu des doses de radiothérapie de l'ordre de 10.5 Gy. Sept patientes développaient au moins une grossesse (5,4%). Cependant, seules deux patientes sur les 114 patientes ayant reçu une radiothérapie pelvienne associée développaient une grossesse à 15 ans. La morbidité était majorée au décours des grossesses chez les patientes ayant reçu une irradiation pelvienne<sup>[13]</sup>.

Alors que les protocoles de réduction de la dose par fraction n'ont pas montré leur intérêt dans la préservation de la fertilité<sup>[11]</sup>, la transposition ovarienne semble permettre à certaines jeunes patientes de conserver leur fonction ovarienne et leur fertilité. Compte tenu de l'impossibilité fréquente de protéger les ovaires des champs d'irradiation, seul le déplacement chirurgical des ovaires hors des champs d'irradiation s'est avérée efficace en terme de radioprotection. D'une part, il permet le maintien d'une fonction endocrine normale et peut éviter le recours à une hormonothérapie substitutive. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la transposition ovarienne sur la préservation de la fertilité, et démontré tout son intérêt dans l'amélioration du pronostic fonctionnel chez les patientes ayant un tractus génital normal<sup>[12, 14]</sup>.

Dans une série de 37 patientes ayant bénéficié d'une transposition ovarienne, toutes conservaient une fonction ovarienne normale, alors qu'elles avaient reçu une irradiation ovarienne à la dose de 0.5 à 10 Gy<sup>[14]</sup>. Par ailleurs, il semble que la détransposition ovarienne ne soit pas indispensable pour obtenir une grossesse. Les principaux facteurs d'échec de la transposition ovarienne sont l'âge, l'association à la radiothérapie d'une chimiothérapie, et la dose d'irradiation réellement reçue par l'ovaire<sup>[12]</sup>. Il semble donc que la transposition ovarienne ne se justifie qu'avant l'âge de 40 ans. La valeur fonctionnelle

du pédicule lombo-ovarien diminue en effet avec l'âge. Après 45 ans, la vascularisation ovarienne dépend essentiellement de l'artère utérine qui est supprimée lors de la transposition. Il existe également un risque de métastase ovarienne, dépendant du type histologique et l'extension tumorale. Les métastases ovariennes sont plus fréquentes dans les adénocarcinomes du col, rendant la conservation discutable. Enfin, son intérêt est moindre en cas d'anomalie morphologique et / ou fonctionnelle de l'appareil génital<sup>[15]</sup>.

D'autres stratégies ont été évaluées, telle la cryopréservation ou la greffe d'ovaires. Cependant, cette dernière expose souvent à une perte folliculaire importante<sup>[16]</sup>. Alors que la congélation d'ovocytes ou de tissu ovarien reste encore expérimentale, la congélation d'embryons est une technique validée que l'on peut proposer à certains couples ayant l'intention de réaliser ultérieurement leur projet parental<sup>[17, 18]</sup>. Cependant, l'altération structurelle de l'endomètre rend l'implantation embryonnaire parfois délicate, voire aléatoire.

## Conclusion

Bien que le plus souvent modérés, les troubles fonctionnels sexuels sont fréquents après radiothérapie mais ils sont également multifactoriels. Leur appréciation est souvent délicate et rendue difficile. Il existe le plus souvent une composante mixte à l'hypofertilité observée après traitement, qui associe lésions structurelles mécaniques et fonctionnelles de la filière génitale basse, et atteinte gonadique directe. Ces troubles contribuent partiellement à l'hypofertilité observée après radiothérapie, mais sont majorées par plusieurs autres facteurs qui associent privation hormonale par ablation chirurgicale et difficultés psychologiques post-thérapeutiques. L'atteinte gonadique est irréversible, mais s'inscrit souvent dans un traitement par chimiothérapie associée, et/ou une privation gonadique. Il n'en reste pas moins indispensable de mieux évaluer l'impact de la radiothérapie sur la fertilité. Sans pour autant compromettre le résultat carcinologique, le désir de grossesse de nos jeunes patientes doit être pris en compte chaque fois que possible dans une décision thérapeutique pluridisciplinaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les références de l'article sont en page 21

# Grossesse et cancer ? De l'angoisse de mort au projet de vie

NICOLE LANDRY-DATTEE

Psychanalyste Unité de Psycho-oncologie ;  
Institut Gustave Roussy ; Villejuif

## résumé

Le mot cancer est souvent associé à la mort alors que la grossesse est du côté de la vie et renvoie au désir d'enfant. Lorsque les deux situations sont contingentes, (grossesse et cancer), il y a collusion entre Eros et Thanatos. De la pulsion de vie ou de la pulsion de mort, laquelle l'emportera ?

## Abstract :

The word « cancer » is frequently associated with death, whereas pregnancy evokes life and child's desire. When those two situations become contingent (pregnancy and cancer), there is a collusion between Eros and Thanatos. From life instinct to death instinct, which will win ?

## mots-clés

Cancer  
Grossesse  
Désir d'enfant  
Stérilité

## Key words

Cancer  
Pregnancy  
Child's desire  
Sterility

Dans nos représentations collectives, le mot cancer lié à la mort alors que la grossesse évoque la vie. Associer ces deux situations nous conduit à un paradoxe et un télescopage entre Eros et Thanatos.

Entre pulsion de vie et pulsion de mort laquelle l'emportera ?

D'autre part, la notion de grossesse renvoie au désir d'enfant qui s'enracine jusqu'au plus profond de notre inconscient et de la vie fantasmatique qui le nourrit. Parler de cancer introduit une réalité qui vient faire effraction dans ce maillage entre le conscient et l'inconscient qui sous tendent ce désir.

Qu'en est-il de l'un et de l'autre et de leur impact sur la vie psychique du sujet confronté au cancer et au projet voire à la réalisation d'une grossesse ?

Notre expérience clinique nous fait parfois témoins de ces situations extrêmes qui mettent à mal ce désir. Comprendre de façon exhaustive les enjeux serait une gageure. Nous tenterons au fil des mots de poser quelques jalons à notre réflexion afin d'approcher au plus près la réalité psychique de ces patients pris au piège de ce combat entre la vie à donner et la mort à éviter afin d'y répondre de façon la plus adaptée possible..



## Les fondements du désir d'enfant

Tout enfant s'inscrit dans le désir conscient et inconscient de chacun des parents ainsi que dans leur histoire individuelle et celle commune au couple.

### ■ Le désir conscient

C'est d'abord l'expression, le fruit de l'amour. C'est aussi le lieu où l'enfant serait le garant de l'amour. « Faire un enfant à » son conjoint comme si cela signait un engagement à la fidélité portée à l'autre : faire rimer amour avec toujours... C'est aussi avoir un objectif commun qui cimente cet amour. Comme le souligne A. de Saint Exupéry « Aimer ce n'est pas se regarder l'un, l'autre, mais regarder ensemble dans la même direction »\*.

L'enfant vient également donner un sens à la vie que l'on se construit. Tout ce que l'on fait ne sera pas inutile puisque l'enfant en héritera. Cela justifie la transmission du nom, des gènes (voire du fantasme de clonage !), du patrimoine, des valeurs...

Le désir d'enfant est également porté par la représentation que l'on se fait d'un enfant rêvé qui fera la fierté de ses parents et nourrira et/ou restaurera leur narcissisme. L'enfant ainsi imaginé peut parfois être très éloigné de l'enfant tel qu'il est réellement. Les parents ont en permanence à s'ajuster entre cet enfant rêvé et celui qu'il est dans la réalité. L'écart plus ou moins grand qui existe entre l'un et l'autre se reflète dans la qualité de l'investissement des parents vis-à-vis de cet enfant à venir ou déjà là. De l'investissement narcissique (enfant/objet du désir parental) à l'investissement objectal (enfant aimé pour lui-même) les parents ont une relation unique avec chacun de leur enfant.

Mais qu'en est-il quand la maladie grave se superpose à cet impérieux désir et en interdit ou en diffère sa réalisation ?

### ■ Le désir inconscient

Ce qui caractérise inconsciemment le désir d'enfant serait d'abord et avant tout l'impérieuse nécessité de lutter contre l'idée de sa propre mort. La réponse à la réalité de notre finitude serait de se prolonger dans la vie donnée. Etre un maillon dans la chaîne des générations c'est laisser quelque chose de soi qui nous survit, qui fait mémoire de notre existence. Ce que l'on retrouve dans le respect accordé aux morts et les cérémonies du souvenir qui les honorent.

Un autre aspect qui nourrit ce désir inconscient s'enracine dans la prime enfance et n'est qu'un reliquat du complexe d'Oedipe décrit par S. Freud\*\*. « Quand je serai grand, je me marierai avec toi », tel est bien souvent le désir du petit garçon clairement exprimé à sa mère ou de la petite fille à l'égard de son père. Mariage qui à l'image des contes de fée se terminerait par la naissance d'un enfant. Ce désir infantile ne disparaît pas avec la maturité et l'acceptation de la dure réalité que l'enfant n'épousera pas papa ou maman ! Ce fantasme perdure même s'il devient inconscient et peut trouver une forme de

réalisation à l'âge de la maturité sexuelle. Il sous-tend le désir d'enfant quel qu'en soit le père réel.

Aux limites de l'inconscient et du conscient, une autre notion vient renforcer ce désir, celle de réparer l'enfant blessé qui sommeille en chacun de nous. Ce qui se traduit par une sorte de défi à faire mieux que ses propres parents, à ne pas reproduire ce qu'ils nous ont fait subir et qui nous a fait souffrir. Mais ce peut-être à l'opposé, celui de répéter, de faire comme eux dans la crainte de faire mieux qu'eux et l'interdit de les surpasser.

Mais au-delà de tous ces aspects domine celui de l'identification parentale. Etre un papa, une maman comme ceux qui nous ont donné la vie. Ceux que l'on imitait quand nous étions petits. Quel enfant n'a pas joué au papa et la maman dans sa prime enfance ?



## Cancer et grossesse : l'impossible désir

### ■ Maternité, réalité et anxiété

La maladie grave à risque léthal tel que le cancer rappelle à chacun sa qualité de mortel. Cette implacable réalité ravive l'angoisse de mort et génère la mise en place de mécanismes destinés à s'en dégager tels que le déni, la fuite, la banalisation, la rationalisation, la colère, la maîtrise, la culpabilité ou la sublimation.....

Ces mécanismes sont nécessaires pour que la vie continue malgré tout. C'est pourquoi il est important de les respecter tout en mesurant leur évolution dans le temps en appréciant la souplesse de leur modification ou s'ils restent figés dans une certaine rigidité.

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, le désir d'enfant s'enracine inconsciemment dans la lutte contre cette angoisse de mort et son refoulement. Il est aussi et avant tout l'appel à la vie, à aller de l'avant.

Pour des patients jeunes en âge de procréer, la prise de conscience de la réalité de la mort possible (épée de Damoclès) ravive et exacerbe ce désir de donner la vie, de se perpétuer à travers un enfant. Quelle que soit la situation du patient ou de la patiente, qu'il(elle) soit nullipare ou multipare, ce désir fait irruption. Réalisé, réalisable ou non, chacun(e) se verra dans l'obligation d'y faire face et d'y apporter sa réponse en tenant compte de la réalité et de la nature du cancer. Si les séquelles se traduisent par une stérilité, cela oblige le(la) patient(e) à faire un travail de renoncement à la paternité ou maternité avec tout ce que cela représente et mobilise comme énergie psychique.

\* Saint-Exupéry Antoine de, Le petit Prince, Paris, Gallimard, 2000

\*\* S. Freud ; Trois essais sur la théorie de la sexualité ; Paris ; Gallimard ; 1985

Si comme on le voit parfois le cancer est diagnostiqué au cours de la grossesse, se pose alors la question de la poursuivre ou de l'interrompre. Chaque situation est traitée dans la relation singulière engagée avec le(la) malade et son médecin oncologue.

Si la fertilité est préservée, peut se poser alors la question d'une possible grossesse après l'arrêt des traitements. Souvent, en réaction à la situation extrême qu'ils viennent de traverser et face à la prise de conscience de leur finitude, certains patients éprouvent l'urgence de la réalisation de ce désir. Tout se passe comme si désormais le temps était compté.

Alors, un enfant à tout prix ? Mais à quel prix ? Un enfant pour qui ? Pourquoi ?

### ■ Fantôme, éthique et liberté

Du rêve à la réalité, du désir d'enfant à son renoncement, qui l'emportera ? Comme nous l'avons évoqué, cela sera fonction de la qualité relationnelle du patient, de sa capacité d'investissement vis-à-vis de l'autre (narcissique ou objectal), de sa maturité psychique, de ses attitudes et de ses réponses face aux responsabilités et à l'épreuve...

Quoiqu'il en soit cela suppose pour le patient d'avoir les données nécessaires à sa prise de décision, d'être informé loyalement pour choisir la solution qui lui semble la plus juste. Cela ne peut passer que par une relation de confiance entre le malade et son médecin mais au final, la liberté de choix revient au patient. S'il le souhaite et le demande, il nous faudra alors l'accompagner dans sa démarche et dans la mesure de nos possibilités.

Dans un élan d'énergie vitale et dans la tentative de se dégager de la peur de la mort, tel un défi, certains choisissent de réaliser ce désir, comme si devenait impératif le besoin de laisser « du vivant » derrière soi, après soi... Ils prennent le pari de la vie comme en témoigne le film de Solveig Anspach\*\*\* chez qui l'on diagnostique un cancer au décours d'une grossesse.

D'autres optent pour le renoncement et décident de ne pas prendre le risque de mettre un enfant au monde sans savoir si la maladie leur permettra de l'accompagner ou non dans son devenir. Ce choix délibéré tout comme la stérilité imposée par les séquelles des traitements génère des affects dépressifs dont on ne peut faire l'économie. Il est alors nécessaire de les diagnostiquer pour y répondre de façon adaptée sans obligatoirement se précipiter sur un traitement psychotrope sans pour autant se l'interdire. Cela suppose toutefois d'en évaluer l'importance, leur évolution dans le temps et d'avoir une écoute attentive et empathique pour l'apprécier. Comme le soulignait S.Freud « la parole remplace parfois un certain nombre de médicaments ».

### ● ● ● ● ● Conclusion

Alors, du fantasme à la réalité, de la pulsion de vie à la pulsion de mort, laquelle l'emportera ? La réalisation du désir conduit au plaisir que pondère le principe de réalité. Le désir, la pensée, la projection dans l'avenir caractérisent la vie et la mettent en mouvement.. Le sujet pensant et désirant mobilise ses forces psychiques et agit dans le but de satisfaire la pulsion. Le désir est le moteur de la vie.

Quoiqu'il en soit la dynamique de la vie s'oppose à l'immobilité de la mort. Le désir, quel qu'il soit, mais particulièrement le désir d'enfant permet de s'éprouver vivant.

Face à une si vaste question, il n'existe aucune réponse tout faite, mais des pistes de réflexion qui nous conduisent à penser pour être moins démunis face à des situations complexes dont nous sommes parfois témoins si ce n'est acteurs. D'où la nécessité d'une pluridisciplinarité pour enrichir et soutenir nos pratiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### RÉFÉRENCES

- BUCKMAN, R, *S'asseoir pour parler : l'art de communiquer de mauvaises nouvelles aux malades* ; Masson ; octobre 2001
- BYDLOWSKI, M, *Les enfants du désir* ; Odile Jacob, mai 2005
- FREUD, S ; *Introduction à la psychanalyse* ; Petite Bibliothèque Payot n°6
- FREUD, S ; *Trois essais sur la théorie sexuelle* ; Gallimard ; 1985
- GOLSE, B ; *Du corps à la pensée* ; PUF ; juin 2001
- LAPLANCHE, J ; PONTALIS, JB ; *Vocabulaire de la psychanalyse* ; PUF ; Novembre 2004
- ROERERS Luc ; *La grossesse incertaine. De la décision médicale au lien parental* ; PUF ; septembre 2003
- WINNOCOTT, D ; *La préoccupation maternelle primaire* ; in *De la pédiatrie à la psychanalyse* ; Payot ; 1995

\*\*\* Hauts les cœurs



# Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées

actualisation octobre 2008

## ● ● ● ● ● Messages – clés

- L'évolution de la résistance du gonocoque aux quinolones ainsi que sa diminution de sensibilité aux céphalosporines imposent d'actualiser la prise en charge des urétrites et cervicites non compliquées.
- Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement : un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable.
- Les pénicillines, les cyclines (dont la doxycycline), les fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine) ne doivent plus être utilisées pour le traitement de première intention des urétrites et cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*.
- Le traitement anti-gonococcique repose sur la ceftriaxone. La spectinomycine est utilisée en cas de contre-indication aux bêta-lactamines et le céfixime en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale.
- Un traitement *anti-Chlamydia* doit être systématiquement associé.

## ● ● ● ● ● Introduction

- Au cours des infections sexuellement transmissibles, notamment des urétrites et cervicites non compliquées, les deux agents infectieux le plus souvent isolés en France sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, seuls ou associés entre eux dans de nombreux cas.

## AFSSAPS

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
<http://www.afssaps.fr>



- En raison de l'augmentation de la résistance du gonocoque aux fluoroquinolones (9,7 % en 2001/2003 et 31 % en 2004/2005), une mise au point de l'Afssaps (2005) avait abouti à l'établissement d'une nouvelle stratégie de traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Ainsi, la ciprofloxacine qui avait été largement utilisée en traitement probabiliste des urétrites n'était plus recommandée en première intention. Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone ou céfixime) sont actuellement proposées dans le traitement probabiliste des urétrites.

- Non seulement le niveau de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux fluoroquinolones reste stable (43,2 % en 2006 et 39 % en 2007), mais dans plusieurs pays une augmentation des souches de gonocoques résistantes aux céphalosporines comme le céfixime (Japon, Inde, Grèce) et des souches moins sensibles à la ceftriaxone (Grèce, Portugal) a été rapportée. En France, même s'il n'a pas encore été isolé de souches résistantes à la ceftriaxone, on a observé en 2004-2005 un glissement des CMI vers des valeurs plus élevées atteignant presque le seuil de 0,25 mg/l au-delà duquel une souche est dite résistante.

- Aussi, une actualisation de la stratégie de prise en charge thérapeutique des urétrites et cervicites non compliquées s'impose.

## ● ● ● ● ● Diagnostic des urétrites et cervicites non compliquées

> Les urétrites et cervicites non compliquées doivent être recherchées devant tout signe clinique évocateur d'une infection génitale basse :

- **chez l'homme** : urétrite avec écoulement urétral, dysurie, brûlures mictionnelles,

- **chez la femme** : cervicite avec leucorrhées, dysurie, dyspareunie.

> Les localisations pharyngée ou anorectale sont des atteintes extra-génitales non compliquées, associées ou non à une urétrite ou une cervicite ; elles ne doivent pas être considérées comme des formes disséminées.

> Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement. Un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable et permet :

- de confirmer le diagnostic en isolant l'agent responsable ;
- de réaliser un antibiogramme qui permettra, si nécessaire, une adaptation du traitement antibiotique probabiliste prescrit ;
- de surveiller l'épidémiologie de ces infections.



## Quelles sont les bases du choix du traitement antibiotique probabiliste ?

> Les traitements probabilistes dans les urétrites et cervicites non compliquées sont des traitements monodoses :

- ils permettent d'interrompre rapidement la contagiosité ;
- ils ne sont pas indiqués dans les formes compliquées ou disséminées (bactériémie, arthrite, prostatite, orchio-épididymite, salpingite, ...) ;
- ils sont administrables lors d'une consultation, ce qui favorise l'observance et limite la pression antibiotique, facteur de résistance.

> La stratégie antibiotique doit être dirigée en tout premier lieu contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* puisque ce sont les deux bactéries le plus fréquemment en cause.

> Le pourcentage de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la pénicilline et aux tétracyclines augmente chaque année. En 2006, la proportion de souches avec une résistance de haut niveau était de 11,2% à la pénicilline et de 18 % à la tétracycline. Les pénicillines et les cyclines (dont la doxycycline) ne doivent donc plus être utilisées pour le traitement des infections à gonocoque.

> L'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine est actuellement rapide et atteint des taux élevés (40 % des souches en France en 2007). Ces données font qu'un traitement par ciprofloxacine ne doit être utilisé que sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique, situation difficilement compatible avec un traitement probabiliste. Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones. De plus, ces

molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis-à-vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

> Les traitements monodoses efficaces vis-à-vis des souches de gonocoques résistantes aux fluoroquinolones sont, en fonction des données issues de l'épidémiologie actuelle :

- certaines bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfixime)
- la ceftriaxone (**par voie intra-musculaire ou intra-veineuse**) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes aux pénicillines. Aucune souche résistante à la ceftriaxone n'a été isolée en France. L'administration par voie injectable de ceftriaxone, souvent pratiquée en consultation, offre une meilleure garantie d'observance, notion qui doit être prise en compte pour la population concernée.
- le céfixime (**par voie orale**) est moins bactéricide que la ceftriaxone. Sa biodisponibilité est variable. Des échecs thérapeutiques ont été décrits avec le céfixime pour des souches de *Neisseria gonorrhoeae* nécessitant des CMI  $\geq$  0,5 mg/l. La sensibilité des gonocoques au céfixime doit être systématiquement vérifiée.

• un aminoside : la spectinomycine (**par voie intra-musculaire**)

La résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine n'a pas encore été observée en France (entre 1986 et 2002) et reste encore rare à l'étranger. Même si les données microbiologiques sont rassurantes, il n'en demeure pas moins que les échecs cliniques décrits sous spectinomycine en cas de localisation pharyngée (échec dans un cas sur deux), ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

La résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine n'a pas encore été observée en France (entre 1986 et 2002) et reste encore rare à l'étranger. Même si les données microbiologiques sont rassurantes, il n'en demeure pas moins que les échecs cliniques décrits sous spectinomycine en cas de localisation pharyngée (échec dans un cas sur deux), ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

> Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Aussi, du fait de fréquentes co-infections, il est recommandé d'y associer un traitement anti-*Chlamydia* :

- azithromycine en dose unique,
- ou cycline en traitement standard.



## Comment traiter ?

La prise en charge doit également intéresser le ou les partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).

Le prélèvement bactériologique est indispensable, avec réalisation d'un antibiogramme.

L'établissement d'un dialogue entre le praticien et son patient, sur les pratiques sexuelles et leurs risques ainsi que sur la façon de les prévenir, est indispensable.

## ■ Traitement antibiotique



**Le traitement antibiotique probabiliste doit être mis en œuvre aussitôt après le prélèvement**

Le schéma suivant est recommandé :

> **traitement anti-gonococcique**

- ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (intra-musculaire ou intra-veineuse) ;
- en cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intra-musculaire ;
- en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.

> **associé au traitement anti-*Chlamydia***

- azithromycine : 1 g en monodose ;
- ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

## ■ Autres mesures – prévention

- > Des sérologies (syphilis, infection à VIH, hépatite B, hépatite C) sont à pratiquer en tenant compte des délais de séro-conversion.
- > La vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à tout patient non immunisé.
- > Les rapports protégés (utilisation de préservatifs) doivent être préconisés :
  - pendant 7 jours après un traitement en dose unique ou jusqu'à la fin d'un traitement en plusieurs prises et jusqu'à disparition des symptômes ;
  - systématiquement avec tout partenaire occasionnel ou inconnu.

## ■ Consultations de suivi

- > à J3, si les symptômes persistent le patient doit être informé qu'il doit impérativement revenir en consultation si les symptômes persistent au 3ème jour, pour adapter le traitement aux résultats de l'antibiogramme, si nécessaire.

## > à J7, systématiquement, pour

- vérifier la guérison clinique ;
- effectuer un contrôle microbiologique de guérison, notamment en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone ;
- donner les résultats des sérologies ;
- donner des conseils de prévention. ■

L'Afssaps a actualisé cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe d'experts présidé par T. Debord (Saint-Mandé) et composé de : J. Beytout (Clermont-Ferrand), J.D. Cavallo (Saint-Mandé), S. Fournier (Paris), A. Gallay (InVS), M. Janier (Paris), T. Lecompte (Vandœuvre-les-Nancy), P. Sednaoui (Paris).

La coordination rédactionnelle a été réalisée par : A. Castot (Afssaps), N. Dumarcet (Afssaps), I. Pellanne (Afssaps).

Ce document a été présenté au Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux du 13 octobre 2008 présidé par R. Cohen.

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 24 octobre 2008 présidée par D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :  
<http://www.afssaps.fr>

## RÉFÉRENCES de l'article "Les risques liés à la radiothérapie" page 13

- [1] Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy. A review. *Cancer* 1976;37:1111-1120.
- [2] Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. Fertility preservation in adolescent cancer patients. *Bull Cancer* 2007;94:636-46.
- [3] Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1281-99.
- [4] Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:37-45.
- [5] Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:358-64.
- [6] Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, Williamson J. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:885-98.
- [7] Fehr PE, Prem KA. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:685-92.
- [8] Aartsen EJ. Fluid detection in the uterus during and after irradiation for carcinoma of the cervix--clinical implications. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:42-6.
- [9] Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, Corn B, Martin E, Hanks GE. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:825-30.
- [10] Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968;22:767-78.
- [11] Clavère P, Berdah JF, Tubiana N. Méthodes non chirurgicales de protection de la fertilité lors des traitements anticancéreux, in *Fertilité après traitements anticancéreux* Y. Aubard and F. Olivennes, Editors. 1999, Masson: Paris, p. 25-40.
- [12] Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:419-24.
- [13] Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1364-8.
- [14] Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, et al. Results and fertility after conservative treatment of invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:684-91.
- [15] Morice P, Pautier P, Fanchin R, et al. Therapy Insight: fertility in women after cancer treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:819-26.
- [16] Porcu G, et al., Transposition de l'ovaire, in *Fertilité après traitements anticancéreux*, Y. Aubard and F. Olivennes, Editors. 1999, Masson: Paris, p. 47-54.
- [17] Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application *J Assist Reprod Genet* 2008;25:287-96.
- [18] Deepinder F, Agarwal A. Technical and ethical challenges of fertility preservation in young cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2008;16:784-91.

# La ménopause : une période à risques ?

## Introduction

La ménopause annonce le début du vieillissement. Les femmes redoutent le cortège de signes qui y sont associés : prise de poids, bouffées de chaleur, troubles du sommeil et de l'humeur, etc... De plus, dès cette période, les facteurs de risque cardiovasculaire, tels que : l'hypertension artérielle, le cholestérol, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique..., apparaissent ou s'aggravent. La ménopause représente donc une vraie "plaque tournante" dans la vie d'une femme, avec la perte de sa protection cardiovasculaire, la survenue de l'ostéoporose, etc...

Pourtant, la ménopause est une phase naturelle dans la vie d'une femme qui pourrait être abordée et vécue avec sérénité si celle-ci était auparavant préparée...

## La prise de poids à la ménopause est-elle obligatoire ?

La prise de poids s'installe doucement avec le temps, et cela bien avant la cinquantaine, pour les femmes, comme pour les hommes. Des études épidémiologiques, déjà anciennes, sur l'évolution du poids en fonction de l'âge : étude européenne du CERIS en 1993 et étude de Kaye en 1990 sur la population américaine montrent que les courbes de progression du poids et/ou de l'indice de masse corporelle (IMC) entre 20 et 60 ans sont harmonieuses et linéaires, quel que soit le pays considéré, et qu'il n'y a aucune accélération de la prise pondérale à la

JULIANE BERDAH

Gynécologue - Endocrinologue - Service d'Endocrinologie et de Médecine de la Reproduction (Pr Kuttann) Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

cinquantaine<sup>(1-2)</sup>. Ce gain de poids se chiffre en moyenne à une douzaine de kilos entre l'âge de 20 et 45 ans (comme chez l'homme) pour se stabiliser entre 45 et 65 ans puis diminuer après 65 ans.

Mais ce sont en réalité, les modifications des compartiments corporels, apparaissant avec l'âge, et non spécifiquement à la ménopause, qui rentrent en jeu. Bien avant la ménopause, dès l'âge de 30 ans, survient une diminution progressive de la masse maigre (musculaire) entraînant une diminution de la dépense énergétique de repos (DER)<sup>(3)</sup> (Figure 1) et une augmentation de la masse grasse.

Ces modifications corporelles sont majorées si la femme a fait auparavant de nombreux régimes (syndrome du yoyo). Ce dernier est défini par une perte de poids volontaire d'au moins 5 kilos à 3 reprises ou plus dans une vie. A la cinquantaine, nombreuses sont les femmes qui ont perdu 3 à 5 kilos, à plusieurs reprises dans leur vie. Cette perte de poids est associée à une reprise de poids quasi obligatoire, s'il n'est pas mis en place un programme de stabilisation pondérale au décours du régime. Ainsi, arrivées à la cinquantaine, « les yoyoteuses » ont souvent diminué leur masse maigre et augmenté leur masse grasse, rendant la perte de poids plus difficile avec le temps...

## Les hormones jouent-elles un rôle ?

L'arrêt des sécrétions hormonales, lors de la ménopause, n'a que peu

d'influence sur la DER : être ménopausée diminue de moins de 80 calories par jour la DER<sup>(4)</sup> et n'explique pas la prise de poids de 5 à 10 kg que certaines femmes attribuent souvent à leur ménopause...

## L'ostéoporose

Au delà du poids, c'est également l'âge où l'ostéoporose se profile à l'horizon et où les besoins en calcium augmentent. Il ne faut pas oublier, que lors de tout amaigrissement, ou lors de tout régime restrictif alimentaire, les apports en calcium et en vitamine D sont minorés, majorant la diminution de la masse osseuse à cette époque de la vie.

## La ménopause modifie la silhouette

Avant la ménopause, les estrogènes sont responsables d'une répartition des graisses dite « gynoïde » au niveau des hanches. L'arrêt de la sécrétion œstrogénique inverse cette tendance et les graisses se déposent sur le ventre (répartition dite « androïde »).

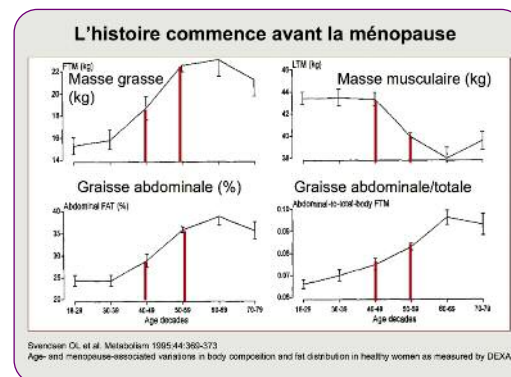


Figure 1 : Une perte de masse musculaire liée à l'âge.

### Influence du statut hormonal sur la masse grasse chez des femmes de même âge (48 ans) et de même poids

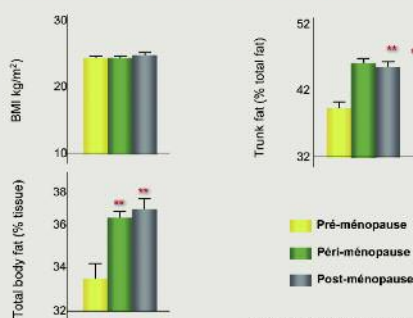


Figure 2 : Influence du statut hormonal à âge constant (48 ans) sur la masse grasse.

### SYNDROME MÉTABOLIQUE (SM) CRITÈRES IDF 2005

<http://www.idf.org>

Facteurs de risque	Seuil de positivité
<b>élément obligatoire</b>	
↗ tour de taille	Femme: > 80 cm (Européennes) Homme: > 94 cm (Européens)
<b>+ 2 des éléments ci-dessous</b>	
↗ Triglycérides	≥ 1,50 g/l (1,7 mmol/l)
↘ HDL-C	Femme: < 0,50 g/l (1,3 mmol/l) Homme: < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)
↗ Pression artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg – tt HTA
↗ Glycémie à jeun	≥ 1,00 g/l (5,5 mmol/l)

Tableau 1 : SM: Critères IDF 2005.

Gambacciani<sup>(5)</sup> a comparé trois groupes de femmes de même âge (48 ans), d'IMC normal, ménopausées ou non. La distribution des graisses est différente selon le statut hormonal, dès la ménopause, on observe un dépôt de graisse au niveau du ventre (Figure 2).

Cette accumulation des graisses au niveau de l'abdomen, contemporaine de la ménopause, pourrait expliquer l'émergence du syndrome métabolique à cette période de la vie.

### ■ Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) est une entité qui a été décrite, il y a 50 ans (en 1957) et dont la dernière définition date de 2005 (IDF). L'élément obligatoire retenu est l'augmentation du tour de taille, auquel doivent être associés deux autres éléments consignés sur le tableau (Tableau 1).

La mesure du tour de taille est la mesure la plus simple pour quantifier la graisse viscérale.

Le SM est important à dépister car il est la « partie visible de l'iceberg ». Son existence expose à un sur risque de diabète RR = 10<sup>(6)</sup> et de morbidité et de mortalité cardiovasculaire RR\* = 3,5<sup>(7)</sup>.

### ■ Facteurs psychologiques

Il ne faut pas sous-estimer le rôle souvent prépondérant des facteurs psychologiques dans la prise de poids, réelle ou supposée, de la femme à la période ménopausique.

Le stress généré par la perte de fécondité, la diminution du pouvoir professionnel, de la séduction, les enfants qui quittent le nid ou au contraire qui s'y éternisent, les problèmes de couple, sont autant de facteurs qui poussent les femmes à augmenter sensiblement leur consommation alimentaire.

Le recours à l'alimentation comme consolation en réponse à une détresse, à une tristesse ou à une angoisse, est une stratégie d'adaptation. L'accompagnement ou la prise en charge psychothérapique ou comportementale peuvent ainsi être des compléments thérapeutiques précieux.

### ● ● ● ● ● La prise de poids a-t-elle une influence sur le risque de cancers ?

#### ■ Cancer du sein

Une prise de poids importante peut augmenter significativement le risque de cancer du sein. Les femmes qui ont pris plus de 25 kilos après l'âge de 18 ans ont un risque multiplié par 2 de développer un cancer du sein après la ménopause, comparées à celles qui ont conservé leur poids de jeunesse. La prise de poids après la ménopause intervient aussi: un gain de 10 kg ou plus est suffisant pour augmenter le risque de 18 %.

#### ■ Cancer colo-rectal

L'incidence du cancer colo-rectal est multipliée par 2 voire 3, en fonction du nombre d'éléments du SM<sup>(8)</sup>.

#### ■ Traitement hormonal de la ménopause (THM)

La prescription d'un Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) a des effets favorables et entraîne une redistribution des graisses en empêchant l'accumulation abdominale des graisses. Il permet le maintien de l'IMC et du tour de taille.

### ● ● ● ● ● Comment éviter ces risques ?

#### ■ Intérêt d'une bonne hygiène de vie et alimentaire

Il faut combattre le syndrome du yoyo et déconseiller ces multiples et différents régimes, faits par des femmes jeunes, entre 25 et 40 ans, de poids normal, tout au long de leur vie, sans mettre en place un programme de stabilisation pondérale.

L'apprentissage d'une bonne hygiène de vie et alimentaire, et une prise en charge comportementale, permettront de s'opposer à la diminution physiologique de la masse maigre, voire de la conserver....

#### ■ L'activité physique

Le maintien ou la restauration d'une activité physique (AP) paraissent essentiels.

Les modifications corporelles, liées à l'âge, sont évitables, grâce au maintien d'une AP régulière dès l'âge de 35 ans. Une étude publiée en 2004 a comparé la composition corporelle de femmes ménopausées depuis 10 à 12 ans, jouant au tennis 3 fois par semaine, à celle de femmes sédentaires. Les sédentaires ont une prise de poids (de 8 kg) et cette masse grasse siège essen-



## SM - CANCERS

Nb ÉLÉMENTS du SM	CANCERS RR
3	K colo-rectal : <b>1,29</b>
4	K colo-rectal : <b>2,71</b>
tour de taille	K colo-rectal K sein

Corney S, Hardy RW. The metabolic syndrome a high-risk state for cancer? Am J Pathol 2006;169:1505-12.

Figure 3 : SM et cancers

## AP à la ménopause: ça marche!

Femmes ménopausées depuis env. 10-12 ans

	Joueuses Tennis (n = 10)	Sédentaires (n = 12)
Age (années)	59.7 ± 4.8	61.8 ± 7.2
Taille (cm)	160.9 ± 4.6	158.7 ± 4.5
Poids (kg)	59.6 ± 6.6	67.8 ± 10.5*
Masse musculaire (kg)	35.4 ± 3.9	35.7 ± 3.8
Masse musculaire (%)	59.4 ± 3.8	52.4 ± 3.6*
Masse grasse (kg)	24.2 ± 2.9	32.5 ± 6.7*

dont 59% : localisation abdominale

Sanchis-Moysi et al. Maturitas 2004;48: 289-96

Figure 4

tiellement au niveau du ventre. Les joueuses conservent leur poids, leur masse musculaire et leur silhouette (Figure 4)<sup>[9]</sup>.

### ■ Activité physique et syndrome métabolique

L'étude « Lifestyle group » a permis de montrer, que lorsque le mode de vie est modifié, le syndrome métabolique, pouvait régresser, voire disparaître,.... Les effets bénéfiques de l'AP diminuent tous les éléments du SM en associant les effets d'un hypo-lipémiant, d'un anti-hypertenseur, d'un anti-diabétique...

Ces modifications de mode de vie nécessitent un investissement plus important de la femme, qu'un simple régime...

### ■ Activité physique et cancer du sein

Une perte de poids de 10 kilos après la ménopause diminue ce sur risque lié à l'obésité de 57 %!

De plus, si l'on a eu un cancer du sein, et que l'on reprend une AP, le risque de rechute est diminué et la survie augmentée.

### Conclusion

Si les modifications corporelles sont nettes à la ménopause, l'histoire a commencé plus tôt car la masse grasse augmente à partir de 30 ans au détriment de la masse maigre. Tout se joue donc avant 50 ans..

Ce qui est spécifique à la ménopause, c'est la répartition androïde de la masse grasse c'est-à-dire sa localisation abdominale.

La dernière étude épidémiologique sur les causes de mortalités en France, de septembre 2007, a révélé que les femmes meurent plus de maladies cardiovasculaires que les hommes, qui décèdent de cancers. Le changement de silhouette lors de la ménopause pourrait être « la partie visible de

l'iceberg ». Aussi, faudrait-il inciter les médecins à rechercher les autres éléments du SM, ce qui permettrait une prise en charge cardiovasculaire précoce. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Que retenir ?

La ménopause est une vraie "plaque tournante" dans la vie d'une femme, avec la perte de sa protection cardiovasculaire, la survenue de l'ostéoporose, ...

- Le changement de silhouette chez la femme, à la ménopause, est la « partie visible de l'iceberg ».

Il convient de rechercher un syndrome métabolique qui expose à un sur risque ultérieur de développer un diabète, des maladies cardiovasculaires, et des cancers...

- La prise de poids et le changement de silhouette sont évitables grâce à une activité physique régulière d'endurance, qu'il faut commencer bien avant la cinquantaine...

- Eviter le « Yoyo syndrome » : Les multiples petits régimes accélèrent la perte naturelle de la masse musculaire, et celle de la masse osseuse, et concourent à l'aggravation de la prise de poids avec l'âge, et à l'installation ultérieure de l'obésité et de l'ostéoporose.

## RÉFÉRENCES

- [1] Elia D. Étude du CERIS. *Reprod Hum Horm* 1993;6:37-312.
- [2] Kaye SA, et al. The association of body fat distribution with lifestyle and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int J Obes* 1990;14:583-91.
- [3] Svendsen OI, et al. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dualenergy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995;44:369-73.
- [4] Day D, et al. Sex hormone suppression reduces resting energy expenditure and  $\beta$ -adrenergic support of resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3312-7.
- [5] Gambacciani M, et al. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1612-8 Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999;2:37-44.
- [6] Laaksonen Diabetes Care 2002;25:1612-8.
- [7] Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men *JAMA* 2002;288:2709-16
- [8] Cowey S, Hardy RW, The metabolic syndrome a high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006;169:1505-22.
- [9] Sanchis-Moysi, et al. Inter-arm asymmetry in bone mineral content and bone area in postmenopausal recreational tennis players. *Maturitas* 2004;48:289-98.

# Intérêt d'une supplémentation en fer par Oligobiane FeCu® pour corriger la carence en fer chez les femmes en âge de procréer



## Résumé

### > Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du complément alimentaire Oligobiane FeCu® dans des conditions réelles, chez des patientes carencées en fer, non anémiques.

### > Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 6 mois, sur 250 dossiers médicaux de femmes carencées en fer & non anémiques, auprès de médecins libéraux exerçant en France et qui utilisent couramment le complément alimentaire étudié.

### > Résultats

Les résultats montrent une amélioration significative de la ferritinémie après 6 mois de supplémentation avec 1 ou 2 gélules d'Oligobiane FeCu®/j. Le nombre moyen de globules rouges, l'hémoglobine sérique et l'hématocrite sont également significativement améliorés.

### > Conclusion

Cette étude confirme l'efficacité à 6 mois de la supplémentation par Oligobiane FeCu® dans la correction de la ferritinémie chez des femmes carencées en fer.



## Introduction

Le déficit en fer est la carence nutritionnelle isolée la plus fréquente dans le monde, affectant plus de 2 milliards de personnes, soit environ 20% de la

CATHERINE AZOULAY<sup>(1)</sup> ET SÉVERINE BIEUVELET<sup>(2)</sup>

1 : MGEN, Paris.

2 : Laboratoire PiLeJe, Paris. Contact : s.bieuvelet@pileje.com

population mondiale<sup>(1)</sup>. La moitié des individus carencés en fer vont développer une anémie<sup>(2)</sup>, en particulier les femmes et les jeunes enfants. En France, 22,7% des femmes en âge de procréer ont une carence en fer (ferritine sérique  $\leq 12 \mu\text{g/l}$ ) et 4,4% une anémie ferriprive<sup>(3)</sup>.

Le fer, bien que présent en très faible quantité dans l'organisme (0,005% du poids corporel), a un rôle essentiel dans l'érythropoïèse et dans de nombreuses fonctions cellulaires et moléculaires.

La source et les conséquences d'une carence en fer diffèrent selon que la femme est pré ou post-ménopausée, ou selon qu'elle est enceinte, situation la plus à risque. Avant la ménopause, c'est bien sûr les règles, les pertes sanguines de l'accouchement et la carence nutritionnelle qui sont en cause, mais on oublie trop souvent les causes gastro-intestinales<sup>(1)</sup>.

Après la ménopause, la carence martiale peut résulter d'une pathologie gynécologique ou d'autres causes non reliées au genre<sup>(1)</sup>.

En pratique médicale courante, le médecin évalue le déficit en fer par le dosage de la ferritine sérique. C'est le test le plus sensible et le plus utilisé, et celui qui présente le moins de variabilités individuelles. Le taux de ferritine sérique n'est pas influencé par une transfusion sanguine ou une ingestion de fer récente. Il permet au clinicien :

- d'apprécier les réserves en fer de l'organisme

- de dépister très précocement une carence en fer

- à l'opposé d'apprécier l'efficacité d'un traitement de carence en fer.

Si de nombreuses études sur l'efficacité d'un traitement médicamenteux quotidien par fer pour corriger la carence en fer ont été publiées, très peu se sont intéressées aux compléments alimentaires.

Cette étude rétrospective a pour objectif de vérifier l'efficacité d'une supplémentation à dose nutritionnelle de fer dans une cohorte de 250 femmes en période d'activité génitale porteuses d'un déficit en fer. Le complément alimentaire testé, Oligobiane FeCu® (Laboratoire de micronutrition PiLeJe) apporte 14mg/gélule de fer (soit 100% des apports journaliers recommandés de la Directive 90/496/CEE) et 500µg/gélule de cuivre, soit 25% des apports nutritionnels conseillés, sous forme de Guanylor fer cuivre® (complexe de levure, de sulfate de fer et de sulfate de cuivre).



## Matériel et méthode

La sélection des dossiers médicaux a été effectuée sur la base des critères d'inclusion suivants : femmes en âge de procréer (18-55 ans), déficientes en fer, supplémentées par Oligobiane FeCu® pendant 6 mois.

Les éléments recueillis ont été : la tranche d'âge, le nombre d'enfants,

la posologie du complément Oligobiane FeCu® et les traitements concomitants. Au plan biologique, nous avons recueilli la ferritinémie ( $\mu\text{g/L}$ ), le nombre de globules rouges (millions/ $\text{mm}^3$ ), les taux d'hémoglobine sérique (g/100ml) et d'hématocrite (%).

### ■ Analyses statistiques

Le taux de ferritine sérique, critère principal de cette étude, a permis de calculer le nombre de sujets nécessaires pour détecter une variation statistiquement significative de 4  $\mu\text{g/L}$  entre le début et la fin de la supplémentation. Avec une puissance de 95% et un risque de 5%, nous devons sélectionner 217 dossiers. 492 questionnaires ont été envoyés à 226 médecins généralistes spécialisés en micro nutrition entre janvier 2006 et décembre 2007. 217 questionnaires ont été retournés, 23 ne sont pas exploitables.

Les critères secondaires sont l'hémoglobine, la quantité de globules rouges, et l'hématocrite.

La comparaison des paramètres biologiques avant et après la supplémentation s'est fait par analyse appariée (test t). Les résultats sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  ET. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

Cette étude a porté sur 194 dossiers médicaux de femmes âgées de 18 à 55 ans. L'âge moyen n'a pas pu être calculé car les femmes étaient réparties par tranche d'âge. 21,2% étaient âgées de 18 à 30 ans, 33,2% de 31 à 40 ans et 45,6% de 41 à 55 ans.

### ■ Données biologiques à J0

Les analyses biologiques des patientes révélaient à la baseline une ferritinémie moyenne à  $8,21 \pm 3,36 \text{ ng/L}$  (2-12), un nombre moyen de globules

rouges à  $4,25 \pm 0,44$  millions/ $\text{mm}^3$ , une hémoglobine moyenne à  $12,95 \pm 8,25 \text{ g/100ml}$  (8,3-15,4 g/100ml) et un hématocrite moyen de  $38,29 \pm 4,41\%$ .

La ferritinémie moyenne ne montrait pas de différence significative en fonction du groupe d'âge ( $p=0,309$ , test ANOVA). La parité n'a pas eu d'influence significative sur la ferritinémie à J0 ( $p=0,477$ , test ANOVA) puisque 63% des femmes carencées étaient nullipares.

### ■ Données thérapeutiques

Le complément alimentaire Oligobiane FeCu® a été prescrit à des posologies variables, dont :

- 59% ( $n=116$ ) des femmes ont reçu 2 G\*/j pendant 6 mois
- 10,7% ( $n=21$ ) ont reçu 1 G/j pendant 6 mois

Les autres dossiers reçus montrent des protocoles très diverses (doses journalières et durées de supplémentation variables) avec des échantillons de femmes trop petits pour permettre des analyses statistiques.

La ferritinémie moyenne de départ ne différait pas significativement en fonction de la posologie prescrite ( $p=0,573$ ). Sur les 116 femmes ayant reçu 2 G/j, 25,5% ont ingéré le complément en deux prises (1G le matin, 1 G le soir).

8,76% des patientes ont reçu des probiotiques en plus d'Oligobiane FeCu® et 15,98% un traitement homéopathique de complément.

### ■ Evolution des paramètres biologiques après 6 mois de supplémentation

#### Population générale, 2 gélules/j pendant 6 mois

Les résultats montrent une amélioration significative de la ferritinémie après 6 mois de supplémentation avec 2 G/j ( $23,29 \pm 10$ , vs.  $298,76 \pm 2,99$ ,  $p<0,001$ ). Le nombre moyen de globules rouges

( $4,45 \pm 0,35$  vs  $4,26 \pm 0,43$ ), l'hémoglobine sérique ( $13,61 \pm 3,18$  vs  $12,64 \pm 3,11$ ) et l'hématocrite ( $40,90 \pm 3,55$  vs  $38,48 \pm 4,22$ ) sont également significativement améliorés ( $p<0,001$ ). (Tableau et figure 1)

Variable	J0	J0 + 6 mois	p
Ferritinémie ( $\mu\text{g/L}$ ) ( $n=94$ )	$8,76 \pm 2,99$	$23,29 \pm 10,29$	$<0,001$
Globules rouges (millions/ $\text{mm}^3$ ) ( $n=87$ )	$4,26 \pm 0,43$	$4,45 \pm 0,35$	$<0,001$
Hématocrite (%) ( $n=87$ )	$38,48 \pm 4,22$	$40,90 \pm 3,55$	$<0,001$
Hémoglobine sérique (g/100ml) ( $n=87$ )	$12,64 \pm 3,11$	$13,61 \pm 3,18$	$<0,001$

Tableau 1

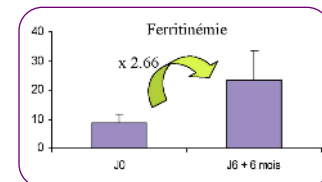


Figure 1

#### Population générale, 1 gélule/j pendant 6 mois

Les résultats montrent une amélioration significative de la ferritinémie, caractérisée par un doublement de la ferritinémie après 6 mois de supplémentation ( $16,11 \pm 6,7$  vs  $7,9 \pm 2,93$ ;  $p<0,001$ ). Les taux d'hémoglobine sérique ( $12,28 \pm 1,23$  vs  $11,6 \pm 0,93$ ;  $p=0,007$ ) et l'hématocrite ( $43,9 \pm 5,13$  vs  $42,13 \pm 6,0$ ;  $p=0,008$ ) ont également été significativement améliorés.

(Tableau et figure 2)

Variable	J0	J0 + 6 mois	p
Ferritinémie ( $\mu\text{g/L}$ ) ( $n=94$ )	$7,90 \pm 2,93$	$16,11 \pm 6,70$	$<0,001$
Globules rouges (millions/ $\text{mm}^3$ ) ( $n=87$ )	$4,16 \pm 0,53$	$4,24 \pm 0,41$	0,15
Hématocrite (%) ( $n=87$ )	$42,13 \pm 6,07$	$43,90 \pm 5,13$	0,008
Hémoglobine sérique (g/100ml) ( $n=87$ )	$11,59 \pm 0,93$	$12,28 \pm 1,23$	0,007

Tableau 2

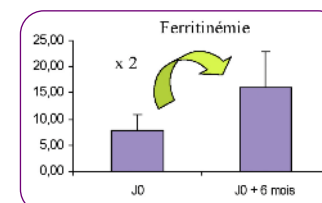


Figure 2

\* G= gélule

## Discussion

La carence martiale, avant le stade d'anémie, apparaît lorsque les apports nutritionnels ne peuvent compenser les besoins et les pertes. Les conséquences cliniques en sont multiples :

- diminution de la capacité physique à l'effort
- troubles du comportement
- diminution des performances intellectuelles et de la productivité
- moindre résistance aux infections.

Sur le plan gynécologique :

- La carence martiale pourrait, chez la femme non ménopausée, favoriser la récurrence du cancer du sein, par le biais d'une augmentation de la formation locale de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), majorant la susceptibilité locale à l'angiogenèse<sup>(4)</sup>.
- La supplémentation en fer pourrait également diminuer le risque d'infertilité d'origine ovulatoire<sup>(5)</sup>.

Plusieurs publications gastro-entérologiques nous enseignent aussi à nous méfier, même chez les femmes encore réglées, de lésions digestives (gastrite à *Helicobacter pylori* (16%), et maladie cœliaque (6%) en particulier)<sup>(6)</sup>.

Le déficit en fer peut également engendrer des complications obstétricales (dont une altération du métabolisme thyroïdien de la mère<sup>(7)</sup>) et une augmentation des risques de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale.

L'ampleur des conséquences de la carence en fer sur la santé des femmes et de leurs enfants justifie la mise en œuvre de supplémentation chez les femmes déficientes en âge de procréer.

La principale stratégie de contrôle de la carence en fer est la supplémentation en fer sous forme médicamenteuse, en particulier lorsque le déficit doit être corrigé rapidement. Elle permet d'augmenter rapidement le statut en fer et de réduire la prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer<sup>(8)</sup>. Une alternative aux médicaments est le complément alimentaire. Parmi les compléments commercialisés, Oligobiane FeCu® permet des apports simultanés de fer et de cuivre. L'apport de cuivre en plus du fer est particulièrement intéressant car ces deux composés entrent en compétition au moment de l'absorption intestinale. L'apport de fer en absence de cuivre peut ainsi conduire à un déficit en cuivre. Réciproquement, un apport trop important en cuivre peut inhiber l'absorption du fer. Oligobiane FeCu® est formulé pour éviter ces phénomènes de compétition, tout en assurant une bonne biodisponibilité du fer. Le cuivre, indispensable au développement fœtal, est par ailleurs un composant majeur de plusieurs enzymes impliquées dans des réactions métaboliques importantes de l'organisme, dont l'angiogenèse et le transport de l'oxygène<sup>(9)</sup>.

Les résultats de cette étude rétrospective, menée chez des femmes en âge de procréer, initialement atteintes par une carence martiale, montre qu'une cure d'Oligobiane FeCu® pendant 6 mois améliore significativement la ferritinémie des femmes initialement carencées et stimule la production d'hémoglobine, même si l'observance à la supplémentation, et le régime alimentaire des femmes supplémentées n'ont pas été recueillis. Le traitement martial corrige les anomalies biologiques dans la

séquence inverse de leur apparition<sup>(10)</sup>:

- ferritinémie (µg/L)
- nombre de globules rouges (millions/mm<sup>3</sup>)
- hématocrite (%)
- taux d'hémoglobine sérique (g/100ml).

Il n'est donc pas étonnant que le dernier facteur corrigé, l'hémoglobine, ait été davantage corrigé à la posologie de 2 G/j dans ce travail.

## Conclusion

Cette étude rétrospective permet d'envisager une nouvelle stratégie de prise en charge des carences en fer chez la femme en âge de procréer, à doses physiologiques (nutritionnelles). Il pourrait être intéressant de mener ultérieurement une étude prospective pour déterminer le rôle exact respectif de l'alimentation et de la supplémentation dans la correction de la ferritinémie et des autres paramètres biologiques.

## Remerciements :

Les auteurs remercient les investigateurs ayant participé à cette étude : les docteurs Aptel-Guiu, Boicherot, Bourgogne, Bouskela, Delsart, Foulon, Hibon, Lescure, Mora, Parisse, Saad, Viville, Nejman, Madon, Mandel, Beraud Pibolleau, Tardy, Croquevielle, Geoffroy, Eveno, Schatzkine, Pelluault, Colin, Klein, Lenoir, Cazelles, Delacochetière, Lesur, Noël, Milinkovitch, et Colin. ■

Conflits d'intérêts : Cette étude a été sponsorisée par le laboratoire PiLeJe, 37 quai de Grenelle - Bâtiment Pollux - 75738 Paris Cedex 15 France.

## RÉFÉRENCES

1. Navas-Carretero S, Perez-Granados AM, Sarria B, et al: Iron absorption from meat pate fortified with ferric pyrophosphate in iron-deficient women. *Nutrition* 25:20-24, 2009
2. Baker WF, Jr.: Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 14:1061-1077, 2000
3. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, et al: Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants. Eur J Clin Nutr* 52:383-388, 1998
4. Huang X: Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncol* 9:803-807, 2008
5. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al: Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol* 108:1145-1152, 2006
6. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, et al: Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 53:3138-3144, 2008
7. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF: Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3436-3440, 2007
8. Heath AL, Skeaff CM, O'Brien SM, et al: Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status? *Journal of American College of Nutrition* 20:477-484, 2001
9. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ: Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans* 36:1258-1261, 2008
10. Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 121:943-948, 2008