

# RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

17

juin-juillet  
2011

Tome 4

## Symposia Gynépôle

Mirena® from genesis to perfection

Contraception Orale et Hémostase :  
de la 2<sup>ème</sup> génération  
à la Génération Z

Flash Info sur les nouveautés  
concernant la vaccination anti-HPV

## Sénologie

La grossesse  
après un cancer du sein ?  
Le point en 2011

## Gynécologie médicale

Les perturbateurs endocriniens

## Gyné Pôles

Bordeaux

20-21 Mai 2011

1<sup>ères</sup> Journées organisées  
par le Pôle de Gynécologie  
Obstétrique et Reproduction  
du CHU Bordeaux



Coordination scientifique :  
Jean-Luc Brun

4

Crédits  
**FMC**  
par an

## EDITORIAL

**JEAN-LUC BRUN** - [jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr](mailto:jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr)

Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux Segalen,  
33076 Bordeaux

Ces premières journées **GynéPôle** sont le fruit d'une réflexion que nous avons eue au sein du comité de rédaction de la revue « **Réflexions en Gynécologie Obstétrique** ». D'une part, les statuts du Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction du CHU nous incitent à réaliser des journées ayant un impact régional sur les grands thèmes de notre spécialité et d'autre part, le groupe JBH Santé souhaitait réaliser un événement à Bordeaux en gynécologie, espérant le même succès que les Rencontres Bordelaises d'Ophtalmologie qu'il organise depuis plusieurs années.

Ces journées sont nées de la motivation des praticiens du Pôle à développer les thèmes des subspécialités dans lesquels ils sont impliqués et de la participation de nos partenaires libéraux, des hôpitaux généraux Aquitains et de l'école des sages femmes.

Les thèmes développés cette année sont l'implantation et la placentation qui font l'objet d'une session plénière commune pour les médecins et les sages femmes. Puis deux sessions parallèles sont organisées : une orientée en gynécologie médicale (Femmes après cancer) et chirurgicale (endométriose profonde) ; l'autre dédiée aux sages femmes, axée essentiellement sur leurs nouvelles responsabilités. Une demi-journée d'oncologie gynécologique a lieu le lendemain sur le thème « De l'image anxieuse au cancer de l'ovaire ».

Les orateurs, tous experts dans leur domaine, sont d'origine locale, régionale, nationale, voire internationale. L'industrie a compris que cet événement pouvait avoir un impact majeur sur la région en termes de formation médicale continue et nous a soutenus pour l'organisation de ce congrès. Nous tenons à remercier chaleureusement les laboratoires de leur participation.

### Coordination : Jean-Luc Brun

#### Intervenants :

Catherine Azoulay	Louis Bujan	Patricia Ghilardi	Philippe Merviel
Marc Bazot	Thibault Carteret	Olivier Graesslin	Jeanine Ohl
Renaud Bénichou	Delphine Cauté	Claude Hocké	Aline Papaxanthos
Jean-Louis Bénifla	Isabelle Cedrin-Durnerin	Jacques Horovitz	Olivier Parant
Patrick Bensoussan	Pierre Chabanier	Annette Hourdin	Pascal Piver
Juliane Berdah	Frédéric Coatleven	Clément Jimenez	Eric Rousseau
Nathalie Besson	Vanessa Conri	Anne-Marie Kern	Eric Rullier
Sandrine Blancpain	André Corman	Tania Labes	Henri Sevestre
Jean-Luc Brun	Dominique Dallay	Carole Maitre	Osama Shawki
Sandrine Brugère	Emile Darai	Etienne Marbaix	Hélène Tissot
	Gil Dubernard	Henri Marret	Renaud Trouette
	Jean-Philippe Filet	Claudine Mathieu	Vanessa Vautier
	Anne Floquet	Brigitte Maugey-Laulom	Cécile Vérité

# Hommage

JACQUES HALIMI

Directeur de la Publication - Paris

## Hommage au docteur Marc Ganem



Nous avons appris avec une indicible tristesse la disparition, prématurée, du Dr Marc Ganem, qui laissera parmi nous un grand vide par son entregent, la sympathie chaleureuse et tendre qui se dégageait de sa personne, ses compétences médicales incontestées, son altruisme reconnu par chacun de nous et son attachement permanent à ses objectifs professionnels comme son dévouement à ses proches.

Marc a été terrassé brutalement à Glasgow par un infarctus massif, impitoyable, au décours d'une communication qu'il venait de faire au sein du Congrès Mondial de Sexologie.

Présent sur tous les fronts, de son cabinet médical aux estrades des congrès nationaux ou internationaux, des plateaux télé aux revues médicales de formation (dont *Réflexions en Gynécologie Obstétrique* où il était membre du Comité Scientifique), Marc a, avec sa gentillesse coutumière, occupé toute la place qu'il avait conquise et méritée.

Notre amitié était ancienne et tendre. Je me rappelle, nous nous rappelons tous, du Dr Ganem, contacté par téléphone en urgence lors d'une de ces soirées entre amis pour un accouchement. Il a ainsi mis au monde plus de 6 000 bébés, avant de découvrir, et nous faire découvrir, le champ immense de la sexologie.

Soucieux d'une FMC de qualité, il a su aller au delà de la Société Française de Sexologie Clinique (SFSC) qu'il avait avec d'autres constituée et fait gagner ses lettres de noblesse, et s'était ainsi rapproché de l'AIHUS, pour créer sous l'égide de la Fédération Française de Sexologie et de Santé Sexuelle, les Assises Françaises de Sexologie et de Santé Sexuelle.

Strasbourg, Lille, Reims, et Nantes cette année ont ainsi permis à plusieurs centaines de sexologues de dialoguer et de contribuer à une connaissance scientifique de la sexualité et de ses troubles.

Sa reconnaissance, nationale puis internationale (il fut président du congrès mondial de sexologie à Paris en 2001), l'a amené à obtenir des plus hautes instances politiques la création, unique au monde, d'une Chaire de santé sexuelle à l'UNESCO, dont il était le 1<sup>er</sup> Président.

Dévoué à sa spécialité, bon vivant, il avait avant tout un amour éternel pour sa famille, ses 2 filles Sarah et Claudia et sa femme, Marie-Chantal.

Cette figure restera vivante dans nos cœurs comme une image d'amitié et d'exemple.

## 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)  
Pr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)  
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)  
Pr 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-MASSON (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 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@jbsante.fr  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Arnaud LACROIX  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernai  
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : T 89620  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trimestre 2011

## SOMMAIRE

- 3 Edito ————— Jean-Luc Brun  
4 Hommage ————— Jacques Halimi

### ABSTRACTS

#### 1<sup>ER</sup> CONGRÈS GYNÉPÔLE (20,21 MAI 2011)

- 7 Session Reproduction et Obstétrique  
15 Session Gynécologie médicale  
19 Session Gynécologie chirurgicale  
23 Session Sage Femme  
25 Session Oncologie gynécologique  
28 Atelier Onco-chirurgical  
30 Atelier Gynécologie médicale

### SYMPOSIA GYNÉPÔLE

- 33 Mirena® from genesis to perfection ————— Catherine Azoulay  
34 Contraception Orale et Hémostasie :  
de la 2<sup>ème</sup> génération à la Génération Z ————— Catherine Azoulay  
36 Flash Info sur les nouveautés  
concernant la vaccination anti-HPV ————— Nathalie Clyti

### GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

- 37 Les perturbateurs endocriniens ————— Catherine Azoulay

### SÉNOLOGIE

- 39 La grossesse après un cancer du sein ?  
Le point en 2011 ————— Paul Berveiller, Olivier Mir, Roman Rouzier

### 32 ABONNEMENT

35,36 RENCONTRES...

38 AGENDA...

## COMITÉ DE LECTURE

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

### La part de l'endomètre : influence de la stimulation

ISABELLE CEDRIN-DURNERIN - [isabelle.cedrin-durnerin@jvr.aphp.fr](mailto:isabelle.cedrin-durnerin@jvr.aphp.fr)

Service de Médecine de la reproduction, Hôpital Jean verdier, Université PARIS XIII, Avenue du 14 juillet, 91140 Bondy

L'objectif principal de la stimulation ovarienne est soit de restaurer une ovulation normale en cas de trouble de l'ovulation, soit de pallier une baisse de la fertilité en augmentant le nombre de follicules susceptibles d'ovuler chez des patientes normo-ovulatoires, soit de recruter la totalité de la cohorte folliculaire en vue d'une ponction ovarienne pour FIV ou ICSI. Selon l'objectif requis, l'intensité de la stimulation ovarienne varie de même que la production des stéroïdes ovariens qui vont agir directement sur l'endomètre et moduler sa réceptivité à l'implantation du ou des embryons. Parallèlement, les produits utilisés pour la stimulation peuvent agir directement sur la réceptivité par le biais de récepteurs spécifiques présents dans l'endomètre.

Le modèle du don d'ovocytes et de l'hypogonadisme hypogonadotrope ont permis d'établir l'apport minimum d'estrogènes et de progestérone nécessaire à l'obtention d'un endomètre réceptif à l'implantation. En dessous d'un apport minimum définissant un « seuil bas », il n'est pas possible d'obtenir une implantation. L'élévation de l'estradiol au dessus des valeurs normales peut dans un premier temps améliorer la réceptivité endométriale en augmentant l'épaisseur et la vascularisation de l'endomètre ; c'est l'un des buts des stimulations paucifolliculaires dans l'infertilité apparemment idiopathique.

Néanmoins, il existe un « seuil haut » au delà duquel l'effet s'inverse. L'hyperestrogénie induit au niveau de l'endomètre l'apparition des récepteurs à la progestérone. Elle s'accompagne d'une augmentation de la progestérone plasmatique en fin de phase folliculaire appelée lutéinisation prématurée responsable d'une avance de maturation endométriale. Cette lutéinisation prématurée est liée à la dose de FSH utilisée et corrélée au nombre de follicules obtenus et au taux d'estradiol.

L'hyperestrogénie est également responsable par rétrocontrôle négatif d'une baisse de la LH endogène à l'origine d'une insuffisance lutéale après le pic ovulatoire. Celle-ci entraîne alors un retard de maturation endométriale. La stimulation multifolliculaire entraîne donc une désynchronisation de l'endomètre et de l'embryon. Le soutien de la phase lutéale par administration de progestérone est donc obligatoire lors des stimulations poussées.

Selon les résultats des études prospectives randomisées, l'adjonction d'estrogènes n'améliore pas les taux de grossesses. Néanmoins, les

patientes présentant une chute importante de l'estradiol entraînant la desquamation de l'endomètre et la survenue prématurée des règles pourrait bénéficier de l'adjonction d'estradiol.

Les produits utilisés pour la stimulation ovarienne peuvent également agir directement sur l'endomètre.

Le citrate de clomiphène occupe les récepteurs aux estrogènes de l'endomètre du fait de sa demi-vie longue et réduit ainsi l'épaisseur endométriale. Les patientes ont une susceptibilité individuelle à cette action anti-estrogénique qui peut expliquer un échec de grossesse. Des récepteurs à la GnRH sont présents au niveau de l'endomètre sur lesquels peuvent venir se fixer les agonistes et les antagonistes de la GnRH. Lors des stimulations paucifolliculaires pour insémination, l'utilisation d'analogues de la GnRH ne modifie pas les taux de grossesses, à degré de stimulation équivalent, par rapport aux cycles sans analogue, ce qui plaide en faveur d'une absence d'impact des analogues sur la réceptivité endométriale. L'effet négatif des stimulations multifolliculaires sur l'endomètre relève des perturbations estroprogestatives vues précédemment et les analogues administrés en phase folliculaire ont peu d'impact propre. En phase lutéale, l'administration d'agoniste de la GnRH pourrait améliorer les taux d'implantation, mais ceci est discuté. Lors du déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH, les taux d'implantation des embryons sont faibles alors que la collecte ovocytaire est bonne avec une amélioration du nombre d'ovocytes matures. Ceci est lié à une insuffisance lutéale non compensée par l'adjonction d'estrogènes et de progestérone mais pouvant être corrigé par l'adjonction d'hCG. Enfin, il existe dans l'endomètre des récepteurs à la LH et à l'hCG. Physiologiquement, ces récepteurs ne sont activés qu'à partir du pic de LH puis pendant la phase lutéale en cas de grossesse. Est-ce que l'apport de LH ou d'hCG en phase folliculaire par la stimulation ovarienne peut améliorer la réceptivité endométriale ? Cela reste à démontrer pour des intensités de stimulation comparables, ce qui n'est pas le cas des études publiées à ce jour.

En conclusion, l'intensité de la stimulation ovarienne module essentiellement la réceptivité endométriale et la tendance actuelle est aux stimulations douces qui ont moins d'impact négatif.

## La part de l'embryon dans les échecs d'implantation en FIV

ALINE PAPAXANTHOS - [aline.papaxanthos@chu-bordeaux.fr](mailto:aline.papaxanthos@chu-bordeaux.fr)

Service de biologie de la reproduction – CECOS, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux II, place Amélie Raba Léon, Bordeaux.

L'implantation chez l'humain est moins efficace que dans les autres espèces. Les progrès effectués en assistance médicale à la procréation ont permis de comprendre et de franchir certaines étapes de la reproduction humaine, exceptée l'implantation embryonnaire.

En 1995, Edwards R rapportait que 85% des embryons transférés en fécondation *in vitro* ne s'implantaient pas. Seize ans après, ces données n'ont pas changé. Le taux d'implantation par embryon transféré est de 10 à 15% pour des embryons transférés à J2 ou à J3 et de 23 à 25% au stade de blastocyste.

L'échec d'implantation en FIV se définit par l'absence répétée d'implantation après transfert d'embryons. Etudier la part embryonnaire des échecs d'implantation revient à considérer ses caractéristiques intrinsèques, mais aussi la qualité des gamètes dont il est originaire.

Le potentiel reproducteur de l'ovocyte consiste en son aptitude à effectuer correctement la méiose, à être fécondé puis à se développer. On parle de compétence ovocytaire. Elle est étroitement dépendante de son environnement cellulaire somatique au sein du follicule. La maturation ovocytaire doit être à la fois nucléaire et cytoplasmique. Toutefois, sa dynamique moléculaire sous jacente reste mal connue. Les techniques non invasives d'étude de la qualité cytoplasmique ovocytaire ou de son environnement (fluide folliculaire) par la métabolomique sont prometteuses. Le profil transcriptomique des cellules du cumulus a montré son lien avec la compétence ovocytaire et donc la qualité embryonnaire et le potentiel implantatoire. Les gènes cibles ont été identifiés, les candidats biomarqueurs sont en cours de validation (Assou S, 2010; Adriaenssens T, 2010). Il restera néanmoins à les valider sur de grandes séries.

Quant à sa maturation nucléaire, on ne peut que constater que l'ovogénèse est plus sujette aux erreurs que la spermatogénèse. Les informations provenant du diagnostic préconceptionnel sur globule polaire par FISH et plus récemment par CGH montrent que 70% des anomalies chromosomiques surviennent pendant la méiose I (Verlinsky Y, 1999; Kuliev A, 2003 & 2005; Gutierrez-Mateo C, 2004; Fragouli E, 2006; Fishel S, 2010).

L'augmentation des translocations, mosaïques, inversions, délétions, des cassures chromosomiques, notamment dans la région centro-

mérique, chez les femmes jeunes avec échec d'implantation rend légitime la réalisation du caryotype dans cette indication (Raziel A, 2002; Tarlatzis BC, 2000).

L'apport du spermatozoïde, qu'on ne saurait réduire à l'apport de matériel nucléaire, est revisité devant les échecs d'implantation en ICSI. Les études sur l'observation du spermatozoïde mobile à très fort grossissement avant son injection dans l'ovocyte ou IMSI manquent de puissance pour prouver son efficacité dans la réduction des échecs d'implantation.

Quant à l'embryon, l'évaluation de sa qualité reste un véritable défi. Une meilleure évaluation conduirait à diminuer les échecs d'implantation en améliorant la sélection du ou des embryons à transférer. Cette évaluation, nécessairement non invasive, est à ce jour, toujours basée sur l'observation de la morphologie de l'embryon depuis son stade zygote et de son aptitude au développement jusqu'au stade de blastocyste. Toutefois, les modifications de l'embryon s'inscrivent dans un processus dynamique rendant leur observation ponctuelle à un temps donné parfois obsolète. De plus, des variabilités inter et intra observateurs peuvent en limiter leur valeur.

Les techniques interventionnistes sur l'embryon, dont l'éclosion assistée, n'ont toujours pas montré d'intérêt dans les échecs d'implantation avec absence de différence en termes de naissances vivantes. Les études sur le diagnostic pré implantatoire dans les échecs d'implantation ne permettent pas de conclure à ce jour à son intérêt (Mastenbroeck S, 2007). Bien que des progrès en diagnostic génétique soient attendus, l'étude du potentiel implantatoire de l'embryon ne pourra s'appréhender sans tenir compte du dialogue embryon – endomètre. Il est fort probable que nous arriverons un jour au concept : un embryon - un endomètre.

Au total, nul doute que les travaux permettant de comprendre et d'améliorer l'implantation des embryons en FIV feront l'objet d'un deuxième prix Nobel en médecine - physiologie, du fait de leur impact sur l'efficacité de la prise en charge de l'infertilité et du retentissement sur la réduction du nombre d'embryons humains générés par ses techniques, source de nombreuses questions éthiques.



### Les traitements de support visant à améliorer l'implantation

JEANINE OHL - [jeanine.ohl@chru-strasbourg.fr](mailto:jeanine.ohl@chru-strasbourg.fr)

AMP clinique, CMCO-SIHCUS, 19 rue Louis Pasteur, 67300 Schiltigheim

De multiples traitements sont proposés dans la littérature pour améliorer l'implantation embryonnaire. Certains sont utilisés par habitude plus que par véritable preuve scientifique. Différents traitements hormonaux ou non hormonaux de support sont passés en revue pour tenter d'y voir plus clair.

En stimulation simple ou en vue d'insémination, la supplémentation par progestérone en routine est une pratique habituelle mais elle n'a aucun intérêt comme le montrent les études randomisées. Par contre l'apport de progestérone est tout à fait indispensable dans les protocoles de fécondation *in vitro* (FIV) avec agonistes ou antagonistes et ce jusqu'au test de grossesse.

La supplémentation en estrogènes a été étudiée en FIV. Aucun effet bénéfique d'une supplémentation estrogénique systématique orale ou transcutanée en phase lutéale, même à forte dose n'a été démontré. L'apport par voie vaginale pourrait même être délétère.

En FIV, le traitement par HCG en phase lutéale donne les mêmes résultats que la supplémentation par progestérone. Cependant ce traitement n'est pas retenu en première intention car il augmente les risques d'hyperstimulation.

Les donneurs de NO n'ont été utilisés que dans des petites séries, toujours en FIV. Administrés chez des patientes mauvaises implan-teuses, ils n'ont pas d'effet sur le taux d'implantation ni sur le taux de grossesses. Ils ont pu être utilisés avec succès en cas de perfusion utérine déficiente ou d'endomètre fin mais les études sont très limitées.

Pour l'aspirine, les études sont contradictoires, en FIV ou hors FIV. Même les méta-analyses ne permettent pas de conclure. Comme pour les donneurs de NO on a pu l'utiliser avec amélioration des taux de grossesse en cas d'endomètre fin. Les séries sont courtes et aucune recommandation ne peut être formelle dans ce contexte où on est souvent très démuné.

Pour la prednisolone, seule ou en association avec l'aspirine, aucun bénéfice n'est démontré en FIV en général. Elle présente un intérêt potentiel en présence d'anticorps antinucléaires.

Près d'un tiers des couples en situation d'échec ont recours à d'autres traitements complémentaires ou alternatifs.

L'acupuncture a pour intérêt de diminuer la perception du stress ce qui devrait permettre également d'améliorer les taux de grossesse en FIV. Or les différentes études ne montrent pas d'impact sur le taux d'implantation, le taux de grossesse et le taux de fausses-couches. Dans la littérature l'acupuncture est pratiquée autour du moment du transfert d'embryons. On ne sait pas si l'acupuncture au long cours pourrait avoir un effet bénéfique plus marqué.

L'utilisation de vitamine C en phase lutéale ne semble avoir aucun intérêt en phase lutéale. Elle a cependant été peu étudiée.

Par contre la vitamine D semble avoir un impact sur la réceptivité endométriale et l'implantation. Il convient de supplémenter les femmes infertiles sans excès.

Les antioxydants comme la pentoxifylline et la vitamine E ont été utilisés pour leur effet anti-fibrotique et anti-atrophique dans des situations ponctuelles d'endomètres cicatriciels ou atrophiques. Leur utilisation à large échelle n'est pas recommandée.

Les propositions de traitements de support foisonnent dans la littérature. Cependant peu de produits peuvent être recommandés en routine avec un fort niveau de preuve. Certains peuvent être proposés dans des situations ponctuelles et spécifiques. Aucun traitement dont l'utilité et l'innocuité ne sont formelles ne devrait être prescrit.

## Améliorer l'implantation en FIV : le protocole Nidabrèche

SANDRINE FRANTZ-BLANCPAIN - sandrine.blancpain@chu-bordeaux.fr  
Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Centre clinique d'AMP

Malgré de nombreux progrès réalisés dans le domaine de la fécondation *in vitro* (FIV), les résultats obtenus en termes de taux d'implantation embryonnaire restent relativement bas. De nombreuses thérapeutiques ont déjà été proposées pour améliorer l'implantation ; cependant aucune d'entre elles à ce jour n'a montré son utilité de manière indiscutable. (Revelli A, 2007 ; Khairy M, 2007).

Sur la base de cette dernière hypothèse a été proposé le principe d'une réalisation d'une brèche endométriale sur le cycle précédant la FIV après des échecs multiples de tentatives de FIV avec transfert embryonnaire.

Dans la littérature, on retrouve 5 études qui montrent que la réalisation d'une brèche endométriale sur le cycle précédent de la stimulation pour une FIV augmente significativement le taux de grossesses cliniques en améliorant la réceptivité endométriale (tableau 1).

Nous avons donc monté un projet de recherche appelé « Nidabrèche », dont l'objectif principal est de démontrer qu'un geste simple, reproductible, non nuisible et à moindre coût, comme la réalisation d'une brèche de l'endomètre par la pipelle de Cornier, peut augmenter les taux de grossesses cliniques dès la première tentative de FIV. Si les résultats attendus le confirment, on pourrait envisager de diminuer le nombre de tentatives de FIV par couple et privilégier le transfert embryonnaire unique. A ce jour, aucune publication n'a été rapportée sur la réalisation d'une brèche endométriale dès la première tentative de FIV. Les études présentées dans le tableau 1 ne concernaient qu'un effectif faible de patientes, toutes en échec d'implantation et l'une d'entre elles n'était pas randomisée. Les objectifs secondaires de cette étude sont de comparer le taux de grossesses évolutives du premier trimestre clinique par transfert et le taux d'implantation ainsi que la tolérance de l'effraction endométriale. Dans cet essai clinique, sans insu, multicentrique, comparatif, randomisé, deux groupes parallèles de femmes sont constitués :

- 180 cycles de FIV ou d'ICSI avec brèche endométriale réalisée le cycle précédant la fécondation *in vitro* ;
  - 180 cycles de FIV ou ICSI sans brèche endométriale préalable.
- Les critères d'inclusion majeurs sont les patientes ayant une infertilité primaire ou secondaire de couple dont le recours à une AMP de type FIV classique ou ICSI lors de la première ou deuxième tentative avec transfert d'embryons frais, un âge  $\leq 38$  ans et des cycles menstruels réguliers. La brèche endométriale est réalisée entre J20 et J24 par une pipelle de Cornier le cycle précédent le traitement avant l'injection d'analogue ou d'antagoniste du GnRH. La suite de la prise en charge des patientes est standard. Un test de grossesse plasmatique est réalisé 14 ou 15 jours après le transfert. Une échographie pelvienne pour le contrôle d'évolutivité de la grossesse est prescrite 5 semaines après le transfert embryonnaire. Cette étude a débuté le 01/09/2009 et la période d'inclusion est de 33 mois.

	Barash A 2003	Zhou L 2004	Raziel A 2007	Karimzadeh M.A 2009	Narvekar S.F 2010
Nb patientes	134	121	120	115	100
Etude	Prospective randomisée	Prospective randomisée	Prospective Non randomisée	Prospective randomisée	Prospective randomisée
Critères	Bonne répondeuse $\geq 1$ échecs FIV	Anomalie irrégulière de l'endomètre	Bonne répondeuse $\geq 4$ échecs FIV	Bonne répondeuse $\geq 2$ échecs FIV	Bonne répondeuse $\geq 1$ échec FIV
Protocole	Agoniste rapide lutéal avec hMG	Agoniste rapide lutéal avec FSHr	Agoniste rapide lutéal avec hMG	Agoniste rapide lutéal avec FSHr	Agoniste rapide lutéal avec FSHr ou antagoniste GnRH ou agoniste court
Nb biopsies	4	1	2	1	2
Jour de la biopsie du cycle précédent FIV	8, 12, 21,26	Entre 5-22	21,26	21-26	Jour de hystérocopie et entre 24-25
Nb moyen embryons transférés	3,4	2,25	3,3	2,48	3,4
Taux d'implantation %	27,7 vs 14,2	33,3 vs 17,7	11 vs 4	10,9 vs 3,38	13,07 vs 7,1
Taux de grossesses %	66,7 vs 30,3	48,3 vs 27,8	30 vs 12	27,1 vs 8,9	32,7 vs 13,7
Taux de naissances %	48,9 vs 22,5	41,6 vs 22,9	22 vs 8		22,4 vs 9,8
Note : toutes les différences observées en termes de taux d'implantation, de grossesses et de naissances sont significatives					

Tableau 1 : Influence de la brèche endométriale sur les résultats de la FIV après échec d'au moins une tentative



## Apport de l'hystéroscopie dans les anomalies de la placentation

OSAMA SHAWKI - [osamashawki@yahoo.com](mailto:osamashawki@yahoo.com)

Département de gynécologie obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Université du Caire, Le Caire, Egypte

Les échecs d'implantation et les fausses couches à répétition sont des situations très frustrantes tant pour les patientes que pour les médecins. Les anomalies congénitales de l'utérus expliquent un grand nombre de ces échecs et sont des obstacles au bon déroulement de la grossesse. Les anomalies acquises de l'utérus comme les myomes endocavitaires sont également incriminées. Toutes ces étiologies provoquent une diminution de la taille de la cavité utérine et des anomalies contractiles de l'utérus expliquant ainsi les anomalies de l'implantation.

L'évaluation hystéroscopique de la cavité utérine est devenue un examen incontournable dans le diagnostic de ces anomalies. Sa performance diagnostique est supérieure aux autres techniques d'imagerie, hystérosonographie ou échographie 3D.

Les anomalies congénitales de l'utérus seront développées dans l'exposé.

Le diagnostic et le traitement des cloisons utérines améliorent le pronostic obstétrical. Le taux de fausses couches diminue de 87% à 12% après résection de la cloison.

L'utérus en T est une situation difficile à gérer. La métroplastie hystéroscopique est une option thérapeutique intéressante. Nous avons réalisé une métroplastie hystéroscopique chez 23 femmes avec un utérus en T responsable d'infertilité ou de fausses couches à répétition. La restauration de la cavité utérine a permis dans tous les cas une amélioration de la placentation.

Les techniques de restauration morphologique sont présentées par des vidéos montrant la résection de plusieurs types de cloisons utérines et les résultats de la métroplastie d'agrandissement.

## Bilan biologique des avortements à répétition

PHILIPPE MERVIEL, SEGOLENE LANTA, ODILE GAGNEUR, EMMANUELLE LOURDEL, PATRICK VERHOEST, JEAN GONDRIY

[Merviel.Philippe@chu-amiens.fr](mailto:Merviel.Philippe@chu-amiens.fr)

Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction (CGO), 124 rue Camille Desmoulins, 80054 Amiens Cedex 01.

Les avortements spontanés à répétition (ASR) sont définis par l'existence de trois avortements consécutifs au moins et affectent 2 à 5% des couples sans enfant. Ils surviennent entre 8 et 11 SA dans 52% des cas (*Quenby SM, 1993*). Le risque d'AS augmente avec le nombre d'accidents antérieurs. Le bilan étiologique d'ASR est souvent pratiqué après deux AS car les taux de récurrence après 2 ou 3 AS sont proches (28% et 30% respectivement), mais aucune cause n'est retrouvée dans 25 à 50% des cas (*Stephenson MD, 1996*).

### ◆ Les anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques sont responsables de 60% des avortements uniques ; cette fréquence est d'autant plus grande que l'avortement est précoce (70% avant 6 SA). Dans 96% des cas, il s'agit d'anomalies de nombre (trisomies). Le risque d'aberrations chromosomiques augmente lorsque l'un des parents a plus de 35 ans. L'analyse cytogénétique conventionnelle est difficile à obtenir sur les produits de fausses couches (*Goddijn M, 2000*). A partir du deuxième avortement, un caryotype parental doit être réalisé,

conduisant ensuite à un conseil génétique en cas de remaniement parental (6%) (*Warburton D, 1987*). Certaines anomalies de méiose peuvent trouver un début de réponse dans l'assistance médicale à la procréation. En effet, seuls les embryons ayant réalisé une bonne méiose réductionnelle seront transférés, en s'aidant du diagnostic pré-implantatoire sur blastomères ou du diagnostic génétique sur globule polaire, mais cette méthode n'est pas reconnue en France (*Verlinsky Y, 2004*).

### ◆ Les facteurs endocriniens

Les femmes ayant un diabète insulino-dépendant bien équilibré ne font pas plus d'avortements ; cependant toute élévation de + 1 DS de l'hémoglobine glycosylée entraîne une augmentation de 3% du taux d'avortements (*Mills JL, 1988*). La présence d'anticorps antithyroïdiens, témoins d'une maladie auto-immune, est associée à une augmentation du risque d'ASR (*Abramson J, 2001*). Les AS inexpliquées sont augmentées en cas d'altération de la réserve ovarienne : FSH  $\geq 10$  UI/l et/ou oestradiolémie  $\geq 50$  pg/ml à J3 du cycle (*Trout SW, 2000*).

### ◆ Les causes infectieuses

En FIV, les patientes ayant une vaginose bactérienne ont un taux plus élevé d'AS (29,5%) par rapport aux femmes sans infection vaginale (11%) (*Ralph SG, 1999*). En effet, les infections vaginales (bactéries Gram négative et Mycoplasmes) induisent une réponse immunitaire de type Th1 contre ces germes, laquelle est également responsable d'une toxicité embryonnaire (*Kamiyama S, 2004*).

### ◆ Les thrombophilies

Certaines thrombophilies sont génétiques et liées, soit à un déficit des inhibiteurs naturels de la coagulation (antithrombine III, protéines S et C), soit secondaires à des mutations de la méthylène tétrahydrofolate réductase (C677T de la MTHFR), du gène de la prothrombine (G20210A) ou du facteur V (mutation Leiden). D'autres thrombophilies sont acquises, dont la plus fréquente est le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL). L'hyperhomocystéinémie est 4 fois plus fréquente chez les femmes ayant présenté au moins 2 FCS inexpliquées précoces avant la 16<sup>ème</sup> SA (*Wouters MG, 1993*). La mutation C677T du gène de la MTHFR à l'état homozygote est associé à un risque accru (x 2 à 3) de FCS précoces de façon inconstante (*Nelen WL, 2000 ; Holmes ZR, 1999*). Les auteurs ne retrouvent pas tous de relation entre les 3 mutations (facteur V Leiden, C677T, G20210A) et la survenue d'ASR.

L'association entre échecs répétés de grossesse et anticorps antiphospholipides a été bien établie, soit dans le cadre d'un

véritable SAPL, soit dans le cadre d'une entité clinique associant les anticorps antiphospholipides et d'autres auto-anticorps, nucléaires et thyroïdiens en particulier (*Chamley LW, 1998*). Les anticorps antiphospholipides sont présents chez les patientes avec échecs de grossesse dans 7 à plus de 30 % des cas versus 3 à 5 % dans une population témoin ; les taux d'anticardiolipine IgG sont variables, souvent modérés, de 15 à 20 UH, jusqu'à 50 UH et au-delà dans le tableau de SAPL.

### ◆ Conclusion

Le bilan biologique de première et de deuxième intention chez les couples ayant des ASR est présenté dans le **tableau 1**.

	En 1 <sup>ère</sup> intention	En 2 <sup>ème</sup> intention
<b>FEMME</b>	Echographie pelvienne (+/- HSC) Prélèvement cervico-vaginal Bilan hormonal J2-J3 Caryotype constitutionnel AC anti-thyroïdiens Homocystéinémie*, Mutation MTHFR* Fibrinogène, Facteur XIII AC anti-nucléaires, AC anti-DNA AC anti-cardiolipines G et M Anticoagulant circulant	HSC et biopsie d'endomètre Recherche Listéria Glycémie et Hb glycosylée Recherche Chlamydia Trachomatis PC*, PS*, AT*, RPCA* Mutations Leiden V*, G 20210 A II* Facteurs VIII, XII AC anti-β2 GPI, AC anti-PE, AC anti-prothrombine, AC anti-annexine
<b>HOMME</b>	Caryotype constitutionnel	Spermogramme
<b>COUPLE</b>	-	Typage HLA couple, cellules CD56+

\* : Ces facteurs sont à rechercher en première intention dans le bilan d'ASR du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Tableau 1 : Bilan à réaliser en cas d'ASR du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse

## Le doppler a-t-il un intérêt au 1<sup>er</sup> trimestre ?

MURIEL ROMAIN-BURBEAU, AGNES VILLETTE, BRIGITTE MAUGEY-LAULOM - [brigitte.maugey-laulom@chu-bordeaux.fr](mailto:brigitte.maugey-laulom@chu-bordeaux.fr)  
Unité d'Imagerie Anténatale et de la Femme, CHU Pellegrin- Bordeaux.

Les pathologies vasculaires placentaires (PVP) sont liées à un défaut de placentation entre 8 semaines d'aménorrhée (SA) et environ 18 SA. Le processus initial est un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées d'où la séquence « ischémie placentaire – microangiopathie diffuse – dysfonction viscérale ». En cas de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU) survenant avant 32 SA, le placenta est hypotrophique et contient des zones d'infarctus en anatomopathologie liée à une augmentation des résistances au flux utéro-placentaire.

Le Doppler utérin réalisé au deuxième trimestre est prédictif de la survenue de ces pathologies mais le traitement préventif débuté à ce stade est inefficace, car trop tardif. Plusieurs études ont étudié l'intérêt du Doppler utérin en population générale au premier trimestre pour prédire les PVP. Cependant, la définition du Doppler pathologique reste imprécise et la valeur prédictive d'un seuil fixé arbitrairement au centile 95 semble modérée.

### ◆ Technique et résultats du Doppler utérin au 1<sup>er</sup> trimestre

La faisabilité du Doppler utérin est satisfaisante dans 96% des cas (Martin AM, 2001) : obtention d'un spectre de vélocité systolo-diastolique enregistré à la jonction cervico-isthmique, quantifié par l'index de pulsatilité S-D/M.

La reproductibilité intra et inter-observateur est bonne (Martin AM, 2001) ; la variabilité est moindre par voie vaginale (Gomez O, 2005).

L'index de pulsatilité utérin (IPu) varie en fonction de la longueur crânio-caudale (LCC) observée par Gomez ; le percentile 95 de l'IP est à 3,13 à 11 SA vs 2,38 à 14 SA.

### ◆ Index de pulsatilité utérin et PVP en population générale

En population générale (dépistage), l'incidence des PVP est de 7 à 10%. Un Notch unilatéral est observé chez 18,6%, et bilatéral chez 55,5% des 999 patientes de la série de Gomez ; ce critère serait moins mauvais si on tenait compte de la gradation du Notch.

Un IPu > au 95<sup>e</sup> centile (2,35) est observé chez 5% des 3324 patientes non sélectionnées de la série de Martin (10% si seuil au 90<sup>e</sup> centile), et chez 60% de celles qui vont développer une pré-éclampsie avant 32 SA.

La spécificité et la VPN de l'IPu pour la pré-éclampsie et le RCIU < 32 SA sont élevées, mais la VPP de l'IPu pour la pré-éclampsie et le RCIU est faible.

L'analyse du Doppler utérin en fonction des facteurs de risque de PVP permettrait peut-être d'identifier un sous-groupe, dans la

population de femmes enceintes sans indication d'aspirine, dans lequel les performances statistiques du Doppler utérin seraient meilleures que les résultats en population générale. On pourrait proposer un traitement préventif précoce par aspirine chez des femmes ne répondant pas aux indications actuelles, sur la base d'un Doppler utérin pathologique entre 11 et 13 SA et 6 jours. Dans une étude comparative randomisée de 180 patientes ayant un Notch bilatéral au 1<sup>er</sup> trimestre, le groupe traité par aspirine avait une baisse significative du taux d'HTA gravidique par rapport au groupe non traité : 11,6% vs 37% (Vainio M, 2002).

Des études intégrant la mesure du volume et la vascularisation placentaires en 3D/Doppler énergie, montrent des indices significativement réduits en cas de pré-éclampsie (Dar P, 2010).

La combinaison avec d'autres marqueurs (cliniques maternels et biochimiques des marqueurs placentaires) augmente la sensibilité de détection des PVP pour la plupart des auteurs. Dans l'étude combinée de pression artérielle maternelle / marqueur plasmatique PAPP-A / IPu chez 8061 patientes, le taux de détection de la pré-éclampsie précoce est de 83,8% avec 5% de faux positifs (Poon LC, 2010). Une étude cas/témoin du même auteur combine marqueurs biochimiques, marqueurs biophysiques et facteurs de risque maternels : l'analyse multivariée objective un taux de détection à 88,5% (faux + à 5%) pour la pré-éclampsie précoce (Poon LC, 2010).

### ◆ Index de pulsatilité utérin et PVP en population à risque

En population à risque, l'incidence des PVP monte à 20%, et l'influence du Doppler utérin selon le niveau de risque défini par la Haute Autorité de Santé (HAS), haut risque et risque modéré, n'est pas connu. Un résultat pathologique du Doppler au 1<sup>er</sup> trimestre pourrait indiquer un suivi rapproché et la prescription d'un traitement complémentaire à celui de l'aspirine.

### ◆ Index de pulsatilité utérin et fausses couches à répétition

Dans cette population, la mesure de l'IPu est un indicateur de risque indépendant en 2<sup>ème</sup> phase de cycle. Il est augmenté par rapport à un groupe témoin (Lazzarin N, 2007). Un flux inter-villeux au Doppler énergie apparaît à partir de 6 semaines et augmente au cours du 1<sup>er</sup> trimestre ; il est accru dans le groupe des fausses couches à répétition (Merce LT, 2009).

Il existe une bonne corrélation entre une vascularisation positive au Doppler du contenu cavitaire et le diagnostic de rétention ovulaire (Kamaya A, 2009).

### Faut-il rechercher une origine masculine aux avortements à répétition ?

LOUIS BUJAN - [bujan.l@chu-toulouse.fr](mailto:bujan.l@chu-toulouse.fr)

CECOS Midi-Pyrénées, Groupe d'Activité Médecine de la Reproduction, Pôle Femme-Mère-Couple, Hôpital Paule de Viguier et Université de Toulouse; UPS; Groupe de recherche en Fertilité Humaine (EA3694), 330 avenue Grande Bretagne, 31059 Toulouse, cedex 09.

Dans l'espèce humaine il est estimé qu'environ 15 % des grossesses cliniques ont pour résultat une fausse couche spontanée (FCS) au premier trimestre de la grossesse (Allison and Schust, 2009). La plupart des femmes auront une grossesse sans problème par la suite. Cependant environ 2 % des femmes obtenant une grossesse peuvent avoir des FCS à répétition (Duckitt and Qureshi, 2008; Allison and Schust, 2009; Ford and Schust, 2009). L'étiologie des FCS à répétition (FCSR = plus de 2 FCS) fait toujours l'objet de débats mais il semble que dans environ 40 à 50 % des cas aucune étiologie n'est mise en évidence.

En général le rôle du père dans l'étiologie des FCS à répétition n'est pas recherché à l'exception de l'anomalie du caryotype lymphocytaire. Cependant, le rôle du gamète mâle ne s'arrête pas à la fécondation mais se poursuit dans un continuum allant du développement embryonnaire précoce à l'individu adulte.

Chez l'animal, plusieurs études ont mis en évidence que l'altération du gamète mâle pouvait avoir des conséquences sur le conceptus. Par exemple, les modèles induisant une hyperthermie testiculo-épididymaire chez l'animal témoignent bien de l'importance du gamète mâle pour la qualité du développement embryonnaire avec pour conséquences une augmentation du taux de FCS *in vivo*, un effet délétère sur le développement embryon-

naire *in vitro*. D'autres modèles démontrent également chez l'animal un effet délétère sur le conceptus. L'importance du gamète mâle pour le développement embryonnaire et le conceptus ne fait pas de doute et la notion de toxicité pour le développement embryonnaire médiée par le mâle est maintenant admise "*Male Mediated development toxicity*" (Anderson 2005, Cordier 2008) chez l'homme. Dans ce contexte et compte tenu des nouveaux outils d'exploration du gamète mâle la question de la part de l'homme dans l'étiologie des FCSR doit se poser (Allison and Schust 2009).

Le nombre d'études réalisées chez l'homme est limité et les résultats ne sont pas concordants même si une responsabilité paternelle dans l'origine des FCSR peut être suggérée. L'hétérogénéité des populations étudiées, les effectifs, la variabilité des outils d'exploration entre les études sont des limites pour l'interprétation des résultats.

Dans ce contexte et compte tenu des données chez l'animal il semble indispensable, pour répondre à la question sur l'origine masculine des FCSR, de poursuivre la recherche clinique dans ce domaine. Une étude cas-témoins, multicentrique va débiter en 2011 dont les grandes lignes seront présentées.

### Comment préserver la fertilité ?

PASCAL PIVER - [pascal.piver@unilim.fr](mailto:pascal.piver@unilim.fr)

Pôle Mère Enfant, Centre Hospitalier Universitaire, Université de Limoges, 8 av Dominique Larrey, 87042 Limoges cedex 1

La fertilité des femmes au cours du traitement d'un cancer peut être préservée dans certaines conditions. Les critères de décision sont l'âge, le risque de localisation ovarienne du cancer, le degré d'urgence de la chimiothérapie et de l'hormonodépendance de la tumeur.

En fonction de ces critères, une conservation ou non des annexes est discutée. En cas de conservation ovarienne, les ovocytes seront recueillis par stimulation et congelés. Dans le cas inverse, une cryopréservation ovarienne pourra être envisagée. L'association de plusieurs techniques peut être proposée (*Figure 1*).

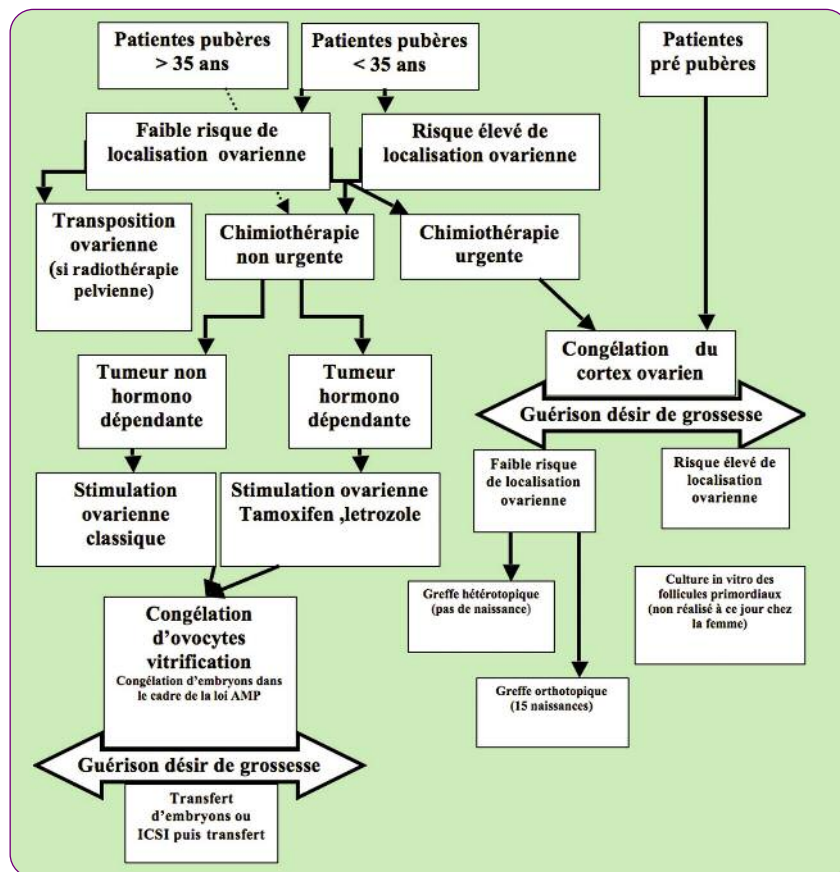


Figure 1 : Arbre décisionnel sur la préservation de la fertilité des femmes traitées pour un cancer

## Grossesse après cancer

VANESSA CONRI - [vanessa.conri@chu-bordeaux.fr](mailto:vanessa.conri@chu-bordeaux.fr)

Pôle de gynécologie obstétrique et reproduction, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

**A** l'heure actuelle, on assiste à une augmentation du taux de cancers susceptibles d'être guéris grâce aux progrès thérapeutiques et il existe en parallèle un âge de plus en plus avancé de la première grossesse.

Cette question de la grossesse après cancer doit donc être de plus en plus largement abordée avant l'initiation des traitements afin de proposer en amont des stratégies de préservation de la fertilité et de délivrer une information aux patientes. Le nombre de cancers avant 40 ans en France en 2005 représente 4% du nombre total des cancers, soit environ 5800 cas chez l'homme et 8300 cas chez la femme. Ces cancers précoces représentent 1,5% des décès par cancer. Les 5 localisations de cancer les plus fréquentes avant 40 ans chez la femme sont dans l'ordre, le cancer du sein (2390 par an), le cancer de la thyroïde (1180 par an), les mélanomes (740 par an), les cancers du col utérin (710 par an) et les maladies de Hodgkin (470 par an). Ces localisations représentent 72% des cancers chez les femmes de moins de 40 ans.

Le problème de la grossesse après cancer recouvre plusieurs questions, dont la possibilité d'obtention d'une grossesse après les traitements réalisés pour le cancer, le risque de la grossesse pour la mère, notamment en termes de risque de rechute et les risques des traitements administrés pour l'enfant à naître.

A l'heure actuelle, l'impact des traitements anticancéreux et leur toxicité au niveau des fonctions reproductives est mieux connu, même si il faut tenir compte des combinaisons des différents traitements et des nouvelles drogues utilisées ce qui rend l'exercice de prédiction difficile. Les techniques de préservation de la fertilité évoluent. Cependant même si le résultat ne peut pas être garanti, la simple annonce d'une possibilité d'accoucher est ressentie comme un message d'espoir par les patients : espoir de guérir et de retrouver également une vie normale.

La possibilité d'une grossesse après cancer dépend bien évidemment en premier lieu des traitements réalisés. La chirurgie en dehors

de chirurgies radicales pelviennes n'impacte pas la possibilité d'une grossesse ultérieure. Les chirurgies pour cancer du col et tumeurs ovariennes borderline peuvent dans des conditions strictes être conservatrices, autorisant une grossesse ultérieure. Ces situations font poser la question du suivi en cours de grossesse et des complications spécifiques mais également de la pertinence du recours aux techniques de procréation médicalement assistée.

L'irradiation pelvienne entraîne une gonadotoxicité variable selon la dose reçue et l'âge des patientes.

En dehors de l'atteinte de la fonction endocrine et exocrine ovarienne, il existe une altération utérine en cas de radiothérapie pelvienne par altération de la contractilité et atrophie endométriale. Ces effets induisent une augmentation du taux d'avortements et de la prématurité. Les situations à risque identifiées sont les irradiations pour cancer du col et cancer rectal, les irradiations spinocérébrales et l'irradiation ganglionnaire pelvienne dans les maladies de Hodgkin. Le recours à des techniques chirurgicales de transposition ovarienne peut se justifier dans certaines irradiations pelviennes.

La chimiothérapie a un effet gonadotoxique connu pour certaines molécules dépendant de l'âge de la patiente, de la dose utilisée totale, de la classe de molécules utilisées, les plus pourvoyeuses d'insuffisance ovarienne étant les alkylants. La chimiothérapie n'a que peu d'impact sur le déroulement d'une grossesse ultérieure si un délai de prudence de 12 à 18 mois est respecté. En cas de délai inférieur, est rapporté un risque d'avortement ou d'accouchement prématuré majoré. Cependant la pharmacopée évolue constamment avec de nouvelles molécules dont tous les effets ne sont pas connus.

L'hormonothérapie quant à elle interrompt le cycle menstruel, présente une tératogénicité importante et impacte la possibilité d'une grossesse par le délai qu'elle impose avant la mise en route d'une grossesse.



### Contraception après cancer

CLAUDINE MATHIEU - [claudine.mathieu@chu-bordeaux.fr](mailto:claudine.mathieu@chu-bordeaux.fr)

Pôle Gynécologie-Obstétrique-Reproduction, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux Segalen, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

La survie des patientes traitées pour cancer s'est améliorée durant les dernières décennies.

L'impact des traitements sur la fertilité des femmes traitées pour cancer dépend de multiples facteurs : âge, type et localisation de la tumeur, schéma thérapeutique.

L'OMS estime que la grossesse non intentionnelle peut avoir un effet délétère sur certaines pathologies dont des cancers : cancers du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, tumeurs trophoblastiques malignes et tumeurs malignes du foie.

La question de la contraception doit donc être abordée chez toute femme non ménopausée traitée pour cancer. Il faudra tenir compte des contre-indications liées au cancer mais aussi aux autres antécédents de la patiente. Il faudra privilégier les méthodes les plus efficaces tant que la grossesse sera contre-indiquée ou très fortement déconseillée.

Pendant les chimiothérapies l'utilisation de préservatifs féminins ou masculins permettra d'éviter l'exposition du partenaire aux cytotoxiques contenus dans les sécrétions génitales. La thrombopénie induite par la chimiothérapie peut poser le problème du contrôle des saignements intermenstruels et menstruels sous contraception hormonale ; les vomissements et diarrhées peuvent perturber l'absorption des contraceptifs oraux. L'utilisation de progestatifs injectables et la pose d'un implant contraceptif ne sont pas recommandées sous chimiothérapie (risque d'hématome et/ou d'infection). La neutropénie et la thrombopénie induites par la chimiothérapie peuvent également être source de complications après la pose d'un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU) ; le système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) ne pourra pas être utilisé en de cancer hormono-dépendant.

Les interactions médicamenteuses devront être prises en compte, en particulier éviter les œstro-progestatifs chez les patientes recevant de la prednisolone et de la ciclosporine pour éviter le rejet d'allogreffe de moelle.

La contraception hormonale œstro-progestative ou progestative seule y compris le SIU-LNG est contre-indiquée en cas de cancer hormono-dépendant ; la méthode contraceptive de choix est le DIU au cuivre pour le cancer du sein et les tumeurs hépatiques malignes. Le DIU au cuivre est également une bonne de contraception d'urgence dans ces indications en cas d'échec de méthode barrière pour les femmes qui auraient choisi ce mode de contraception.

La contraception hormonale est recommandée pour les maladies trophoblastiques gestationnelles malignes, la contraception intra-utérine étant contre-indiquée.

Le traitement des cancers du col de l'utérus, de l'endomètre et de l'ovaire entraînent généralement une stérilité. En cas de traitement conservateur pour des stades précoces de tumeurs ovariennes, il n'y a pas de données sur le risque de récurrence sous contraception hormonale œstro-progestative.

Selon les dernières données de la littérature, il n'y a pas de contre-indication à la contraception hormonale chez les patientes présentant un mélanome.

Pour les autres pathologies malignes, il n'y a pas de spécifications en matière de contraception.

Chez les femmes ne désirant plus de grossesse, la stérilisation à visée contraceptive pourra être envisagée, surtout s'il existe des contre-indications aux méthodes contraceptives.

Chez les adolescentes, il faudra en outre bien insister sur la prévention des infections sexuellement transmissibles.

La contraception doit faire partie de la prise en charge des patientes traitées pour cancer. Certaines situations peuvent poser des problèmes délicats et pourront faire l'objet de discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## Vivre après le cancer

PATRICK BEN SOUSSAN - [bensoussanp@marseille.fnclcc.fr](mailto:bensoussanp@marseille.fnclcc.fr)

Psychiatre, Responsable du Département de Psychologie Clinique. Chercheur associé à l'Equipe CanBioS (Cancer, Biomédecine et Société) - SE4S (Sciences Economiques & Sociales, Systèmes de Santé, Sociétés - UMR912/INSERM/IRD/Université Aix-Marseille I) et au Laboratoire de Psychopathologie Clinique de l'Université d'Aix-Marseille II  
Institut Paoli-Calmettes, Centre Régional de Lutte contre le Cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille

« Le malheur n'est pas le contraire du bonheur. Il n'en est pas le revers, pas plus que la vie n'est pas une médaille qui présenterait alternativement sa face claire et sa face d'ombre. Le malheur ne s'use pas, le malheur peut durer longtemps. Mais, si on lui interdit de s'étendre, on arrive à restreindre considérablement la place qu'il occupe. Il faut s'y employer bien sûr un peu sérieusement. Le bonheur et le malheur peuvent cohabiter. Il n'est pas donné à tout le monde de le savoir. Il n'est pas donné à tout le monde de forcer les portes de l'expérience. »  
(Violet, Desplechin, 2005)

Des progrès considérables dans le traitement des cancers de l'adulte ont été réalisés ces dernières années. Le taux de mortalité par cancer a ainsi diminué de façon marquée et un plus grand nombre de patients survivent plus longtemps, et avec une meilleure qualité de vie, grâce à un dépistage plus fréquent, des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces (Brenner, 2002).

Aujourd'hui en France, il est habituellement repris dans la littérature grand public que plus d'un malade du cancer sur deux (52%) survit au-delà de cinq ans à sa maladie (Remontet & Estève, 2003; Hill, 1998). Le taux de guérison peut même dépasser plus de 90 % pour certaines pathologies comme les tumeurs du testicule ou de la thyroïde par exemple (Rapport Inserm, 2006).

Pour rappel, en 1920, seulement 20% des patients souffrant de cancer survivaient plus de cinq ans ; en 1960, ce pourcentage s'élevait à 39% et, dix ans plus tard, en 1970, il était passé à 43%, pour atteindre 50% et plus depuis les années 80 (Brenner, 2002). De fait, le cancer est de plus en plus présenté comme une « maladie chronique » et cette nouvelle perspective transforme le discours et les représentations socio-culturelles des malades et des soignants : les médecins assurent à leurs patients qu'ils vivront dorénavant plus et mieux avec leur maladie ; les malades attendent plus de confort et de qualité des soins qui leur sont apportés, ils sont plus informés, vigilants.

Conjointement à ces avancées thérapeutiques, l'amélioration de la qualité des soins et la prise en compte de l'ensemble des besoins

du malade et de sa famille ont donné lieu à nombre de travaux et réflexions, largement mis en œuvre et relayés dans les services par les équipes soignantes. Ainsi, il est maintenant acquis que la maladie cancéreuse et ses traitements sont à l'origine d'une série de réactions psychologiques, qu'elles soient cognitives, émotionnelles et/ou comportementales qui vont concerner tant le patient que les membres de sa famille et ses proches (Northouse et al. 1994 ; Lederberg, 1998 ; Northouse et al. 2001 ; Libert et al. 2006).

Ces réactions s'articulent autour des différentes phases de la maladie cancéreuse : les premiers symptômes (Smith et Anderson, 1985 ; Arndt et al., 2002), les traitements (McCorkle, 1998 ; Pascoe et al., 2000), la rechute, la phase terminale (Valente et al., 1994 ; Pereira et al., 1997 ; McCorkle et al., 1998 ; Lin et Bauer-Wu, 2003), la rémission (Lesko, 1989 ; Ganz et al., 2002 ; Joly et al., 2002) et la guérison (Arai et al., 1996 ; Loge et al., 1997 ; Komblith, 1998).

En France, l'enquête récente confiée à la DREES assistée par l'INSERM (UMR 912), dont les conclusions ont été présentées lors du colloque « La vie deux ans après le diagnostic de cancer » organisé au Ministère de la Santé fin mars 2008, documente de façon précise les conditions et la qualité de vie de 4270 malades, interrogés fin 2004 – début 2005 (Le Coroller et al., 2006). Ses résultats peuvent être rapportés à ceux publiés par une précédente étude belge multicentrique portant sur un plus petit effectif (382 patients) et évaluant les besoins psycho-sociaux des malades atteints de cancer ainsi que les aides qu'ils souhaitent et reçoivent de la part des équipes médicales et paramédicales (Libert Y et al., 2006).

Cette communication s'intéressera à ce temps particulier de la fin des traitements et plus spécifiquement au vécu subjectif du patient et à la dynamique processuelle de sa « guérison psychique ». Elle permettra d'apprécier comment le patient intègre cette maladie dans sa vie quotidienne et dans sa vie psychique et quelles peuvent être les répercussions d'un « échec » de cette nécessaire « transformation de soi ».

### Variétés anatomiques

GIL DUBERNARD - [gil.dubernard@chu-lyon.fr](mailto:gil.dubernard@chu-lyon.fr)

Service de gynécologie obstétrique – Hôpital de la Croix-Rousse. 103, Grande Rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon

L'endométriose est une maladie qui se caractérise par la présence de glandes endométriales et de stroma en dehors de l'utérus. Elle affecte environ 10% des femmes en âge de procréer. Trois types d'endométrioses sont classiquement définis :

- l'endométriose superficielle où les implants adhèrent superficiellement au péritoine ;
- les endométriomes ou kystes ovariens endométriosiques ;
- l'endométriose pelvienne profonde.

Il n'y a pas de consensus sur la définition de l'endométriose profonde. Classiquement, il s'agit de lésions endométriosiques pénétrant à plus de 5 mm sous le péritoine pelvien. Mais cette définition ne tient pas compte des différentes localisations anatomiques de l'endométriose. Il en est de même des différentes classifications élaborées afin d'homogénéiser la description de la maladie et tenter de mieux standardiser la prise en charge des patientes. Les classifications les plus utilisées dans la littérature sont les classifications de l'*American Fertility Society* (AFS) élaborée en 1979 puis révisée en 1984 (*rAFS*). Cette classification a été remplacée par la classification de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) en 1996. L'élaboration du score final tient compte de la taille et de la profondeur des lésions péritonéales, des atteintes ovariennes, des adhérences annexielles ainsi que de la présence d'une oblitération partielle ou totale du cul de sac de Douglas. Ces classifications sont très axées sur l'infertilité et permettent de guider la prise en charge en Aide Médicale à la Procréation. Par contre, elles ne reflètent pas la variété des localisations anatomiques de l'endométriose profonde. Et ceci est un véritable handicap pour

leur utilisation en chirurgie gynécologique.

Guidées par la clinique, l'imagerie (IRM) et les constatations peropératoires, Chapron et al. ont élaboré en 2003 une classification chirurgicale de l'endométriose profonde (*Chapron C, 2003*). Cette classification a l'avantage de rattacher les atteintes endométriosiques aux atteintes viscérales, qu'elles soient uniques ou multiples, antérieures ou postérieures (par rapport au corps utérin). Elle permet ainsi au chirurgien de mieux appréhender le geste opératoire et de mieux informer les patientes de la nature du geste opératoire ainsi que de leurs risques potentiels. Elle permet également de rattacher certains symptômes à certaines localisations endométriosiques (*Fauconnier A, 2002*).

Chapron et al., dans une série de 426 patientes opérées d'une endométriose profonde, ont ainsi dénombré 759 lésions endométriosiques dont 6,3% d'atteinte vésicale, 52,7% d'atteinte des ligaments utéro-sacrés, 16,2% d'atteinte vaginale, 22,7% d'atteinte digestive et 2,1% d'atteinte urétérale (*Chapron C, 2006*). Les lésions prédominaient significativement au niveau du pelvis, dans le compartiment postérieur et le plus souvent latéralisées à gauche. En utilisant cette classification, dans une série de patiente avec une endométriose digestive, nous avons retrouvé une atteinte respective du torus uterinum, des ligaments utéro-sacrés, du vagin, de la cloison recto-vaginale et de la vessie dans 87%, 85%, 28%, 19% et 5% (*Dubernard G, 2008*).

En conclusion, la classification *rAFS* ne reflète que très partiellement l'atteinte endométriosique profonde et ne peut donc pas être utilisé dans la prise en charge chirurgicale.

## Bilan radio-clinique

THIBAUT CARTERET - [thibault.carteret@chu-bordeaux.fr](mailto:thibault.carteret@chu-bordeaux.fr)

Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux, 33075 Bordeaux

L'endométriose est définie par la présence d'implants endométriaux, de fibrose et d'hyperplasie musculaire à l'étage sous péritonéal.

Les localisations d'endométriose profonde intéressent par ordre de fréquence décroissante les ligaments utéro sacrés, le rectum et le colon sigmoïde, le vagin et la vessie.

En dépit d'une symptomatologie clinique le plus souvent manifeste (douleurs pelviennes chroniques, dyspareunie, ténesme...), l'examen clinique est insuffisant pour poser le diagnostic positif d'endométriose profonde et encore moins pour réaliser une cartographie lésionnelle. Cette dernière est indispensable car elle permet d'une part de planifier le geste chirurgical mais également d'informer la patiente du pronostic et des complications potentielles de la chirurgie non négligeables dans le cadre de cette pathologie.

L'examen réalisé en première intention est l'échographie endo vaginale. Cet examen de routine nécessite malgré tout une expertise particulière et une méthode d'analyse rigoureuse dans le cadre de l'endométriose profonde. On cherchera la présence de nodules hypoéchogènes au caractère rétractile et parfois cernés de spiculations dans les sites atteints habituellement. Cet examen possède l'avantage d'avoir une sensibilité importante quant à la détection de l'atteinte digestive recto sigmoïdienne qui constitue la localisation la plus sévère de la maladie (Bazot M, 2007).

Elle permet de plus d'effectuer un bilan gynécologique régional à la recherche d'autres atteintes profondes mais également utérines ou ovariennes.

L'IRM est réalisée en seconde intention et doit, comme l'échographie, répondre à des standards de réalisation et d'analyse

rigoureux. Les lésions sont classiquement nodulaires, en hyposignal T1 et T2 (fibrose et tissu musculaire lisse), contenant de petits hypersignaux T1 (hématiques) et/ou T2 (glandulaires), spiculées et retracts.

Cet examen permet de détecter l'atteinte postérieure digestive de façon comparable à celle de l'échographie endo vaginale ou de l'écho endoscopie rectale dans les équipes entraînées (Bazot M, 2009). L'intérêt principal de l'IRM est sa capacité à effectuer un bilan loco-régional exhaustif et performant ; aucun autre examen d'imagerie ne lui est supérieur pour l'analyse du vagin, des ligaments utéro sacrés, du torus utérin et de la vessie.

L'IRM peut révéler en outre les atteintes superficielles lorsqu'elles sont suffisamment volumineuses mais reste très insuffisante pour les petits implants. Ces derniers pourraient éventuellement être détectés de façon plus satisfaisante au moyen d'un remplissage digestif avec la réalisation d'entéro-scanners ou d'entéro-IRM.

Enfin, l'échoendoscopie rectale est jugée plus performante que l'IRM pour l'analyse de l'envahissement digestif selon certaines équipes (Chapron C, 2004) mais apparaît équivalente selon d'autres (Bazot M, 2009). Elle reste inférieure à l'échographie endo vaginale et à l'IRM pour le reste du bilan régional. La plupart des équipes l'utilisent en cas de doute diagnostique après la réalisation de l'échographie endo vaginale et de l'IRM.

Le bilan morphologique de l'endométriose profonde doit donc être réalisé par des équipes spécialisées et fait intervenir le plus souvent dans cet ordre l'échographie, l'IRM voire l'échoendoscopie rectale afin de permettre d'obtenir l'indispensable cartographie précise des lésions permettant de réaliser le geste chirurgical dans les meilleures conditions.

### Quels types de chirurgie ?

EMILE DARAI, ELISABETH CHEREAU, MARC BAZOT, MARCOS BALLESTER - [emile.darai@tnn.aphp.fr](mailto:emile.darai@tnn.aphp.fr)

Service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Tenon, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI.

**A**vant d'évoquer les différents types de gestes pour endométriose profonde, encore faut-il légitimer cette chirurgie pour une pathologie qui ne met pas en jeu le pronostic vital, alors même qu'elle expose de jeunes patientes à des risques chirurgicaux majeurs tels que les dysuries de novo, les troubles digestifs et la fistule recto-vaginale. Seules les patientes en échec des thérapeutiques médicales relèvent de la chirurgie.

Pour les endométrioses profondes affectant les ligaments utéro-sacrés et la cloison recto vaginale sans atteinte digestive, l'ensemble des lésions doit être réséquée. Cette stratégie se justifie par les résultats favorables sur les symptômes à long terme et un risque faible d'effets secondaires tout en augmentant le taux de grossesses. Pour les localisations vésicales isolées, le traitement de référence est la cystectomie partielle et non la résection cystoscopique des lésions vésicales. En effet, l'organe est infiltré de dehors en dedans, ce qui impose non seulement d'effectuer une cystectomie partielle mais également de réséquer les lésions du cul de sac vésico-utérin, voire les foyers d'adénomyose antérieure. Les lésions vésicales peuvent être associées à d'autres localisations profondes : recto-sigmoïde, uretères. Quand il s'agit d'une atteinte conjointe de l'uretère proximal, celle-ci est souvent associée à une infiltration paramétriale, source d'une dysurie pré-opératoire par infiltration des fibres antérieures du plexus hypogastrique inférieur pouvant être aggravée par la chirurgie. Dans ce type de localisation, les patientes doivent être informées du risque d'auto-sondage qui n'est pas sans risque dans le contexte d'une cystectomie partielle. Deux types de gestes peuvent être proposés : soit la cystectomie partielle avec résection anastomose termino-terminale de l'uretère si la lésion est à distance de la vessie ou une réimplantation urétérale sur vessie psorique. Pour les lésions vésicales avec atteinte du recto-sigmoïde se pose le problème du risque de dysurie post-opératoire pouvant durer plusieurs semaines malgré la pratique de la chirurgie préservant les nerfs.

Pour les endométrioses colo-rectales, il faut identifier les bonnes candidates à la chirurgie et déterminer la voie d'abord et le type

de geste à effectuer. La recherche de critères prédictifs d'une évolution favorable après résection colorectale est une priorité pour l'ensemble des équipes prenant en charge ces patientes. La palpation des nodules reproduisant les symptômes spontanément ressentis par la patiente est un critère discuté, car lié à l'expertise du chirurgien et à l'accessibilité du nodule à l'examen clinique. (Redwine DB, 2001). En utilisant le questionnaire de qualité de vie SF-36, nous avons pu établir des seuils de *Physical Component Summary* (PCS) et de *Mental Component Summary* (MCS) prédictifs d'une évolution favorable après résection colorectale (Dubernard G, 2006). Ainsi, les femmes ayant un score PCS pré-opératoire inférieur à 37,5 avaient une probabilité de 80,7 % d'être améliorées par la chirurgie, alors que celles ayant un score PCS supérieur à 46,5 avaient une probabilité d'amélioration de 0% et étaient donc à exclure d'une prise en charge chirurgicale.

Dans notre essai randomisé comparant la coelioscopie à la laparotomie pour la résection colorectale pour endométriose, la coelioscopie était supérieure à la laparotomie en diminuant le taux de complications graves tout en offrant une qualité de vie équivalente (Daraï E, 2010). De plus, la coelioscopie était associée à un taux de grossesses spontanées très supérieur à la laparotomie (Daraï E, 2011). Du fait de la morbidité non négligeable de la résection segmentaire colorectale, une controverse est née sur les indications de la résection segmentaire colorectale. Certains auteurs préconisant une résection segmentaire et d'autres, la technique du « shaving ». Cependant, la résection en pastille risque de laisser des lésions endométriosiques intestinales chez 50 à 80% des patientes (Remorgida V, 2005 ; Roman H, 2009). Cette chirurgie a priori incomplète a montré pourtant qu'elle diminuait la morbidité chirurgicale (Donnez J, 2010 ; Kondo W, 2011).

L'absence d'essai randomisé ne permet pas de statuer sur la meilleure technique qui doit prendre en compte non seulement la morbidité, mais également la qualité de vie, la nécessité d'un traitement médical complémentaire, le taux de récurrences et la fertilité.

## Stratégies thérapeutiques

CLAUDE HOCHE - [claude.hocke@chu-bordeaux.fr](mailto:claude.hocke@chu-bordeaux.fr)

Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux

La prise en charge de l'endométriose est dominée par le traitement chirurgical et influencée par les préférences des patientes et le contexte médical.

### ◆ Indications du traitement médical

Le traitement médical est privilégié dans les douleurs. Moins dangereux que le traitement chirurgical, il peut être prolongé plusieurs années. La contraception orale estroprogestative est indiquée en première intention. En cas de résistance, une coelioscopie est recommandée de manière à obtenir un diagnostic histologique avant de proposer des traitements de deuxième intention, tel les analogues de la LH-RH.

Le traitement médical n'est pas cytoréductif mais suspensif ; en effet, 5 ans après l'arrêt du traitement, environ 50% des patientes ont récidivé. Il nécessite une adaptation dans ¼ des cas pour des problèmes d'intolérance. L'efficacité des différentes molécules est similaire. Ainsi, l'utilisation de Miréna® est de plus en plus fréquente et permet d'obtenir une aménorrhée associée à une sédation des douleurs. Le Danazol intra vaginal à 100 mg peut également être prescrit en appoint du Miréna® en cas de douleurs persistantes.

### ◆ Indications du traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué lors d'endométriose diagnostiquée pendant une coelioscopie, en cas d'endométriose, d'endométriose profonde, d'endométriose associée à une infertilité et après échec des traitements médicaux.

Les traitements chirurgicaux conservateurs sont utilisés dans 70% des cas : excision ou destruction de lésions endométriosiques. Le traitement radical comporte dans l'idéal une hystérectomie avec annexectomie et exérèse des implants endométriosiques.

Un traitement hormonal substitutif peut être envisagé après annexectomie si nécessaire par oestroprogestatif ou tibolone.

### ◆ Cas particulier : endométriose et fertilité

La chirurgie est bénéfique dans l'endométriose de stade I et II. Dans les endométrioses de stade III et IV, elle ne modifie pas le pronostic de fertilité spontanée ou par AMP. Elle ne doit donc être utilisée en première intention que chez les patientes symptomatiques car elle est plus efficace que l'abstention dans le traitement de la douleur.

Les récurrences après traitement chirurgical sont moins importantes qu'avec le traitement médical (20% versus 50%). Le traitement adjuvant post opératoire est d'efficacité discutée. Le pronostic en termes de grossesses par insémination ou FIV est similaire aux autres indications de l'AMP.

### ◆ Cas particulier : Endométriose profonde avec nodule de la cloison recto-vaginale

Les patientes asymptomatiques présentant une endométriose profonde ne doivent pas être systématiquement opérées. En cas d'atteinte digestive, les résultats thérapeutiques sont à peu près similaires quelque soit la technique opératoire utilisée. On peut recommander l'utilisation d'une technique de *shaving* lorsque les lésions sont petites et n'atteignent pas la muqueuse, une technique de résection localisée discoïde à condition que la lésion soit petite et en cas de lésion profonde (inférieure à 3 cm), la résection complète de la lésion et du rectum en cas de lésion profonde et étendue. Les complications sont proportionnelles à l'importance de la chirurgie.

### ◆ Cas particulier : endométriose douloureuse persistante

La persistance d'algies pelviennes après traitement d'endométriose fait évoquer une récurrence qui doit être documentée par une IRM. Cet examen permet de discuter la reprise d'un traitement médical, un deuxième traitement chirurgical conservateur associé ou non à une neurectomie pré sacrée ou un traitement radical si la femme a au moins un enfant.

### ◆ Conclusion

Les stratégies thérapeutiques de l'endométriose doivent être orientées « problème » et non pas « lésion ». Ainsi, le traitement médical est indiqué en première intention dans les dysménorrhées ; l'association combinée traitement médical et chirurgical est efficace dans la gestion des douleurs ; le traitement chirurgical est préféré chez la femme infertile et chez les patientes présentant une endométriose profonde.



## Evaluation du bien-être fœtal au cours du travail

FREDERIC COATLEVEN - frederic.coatleven@chu-bordeaux.fr

Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux

Le but de la surveillance fœtale pendant le travail est de prévenir l'asphyxie fœtale per-partum. L'enregistrement continu du rythme cardiaque fœtal (RCF) est la technique de référence pour le dépistage de l'asphyxie per-partum. Il représente l'outil de surveillance du bien-être fœtal de première ligne, le plus pratique, le mieux maîtrisé et le plus consensuel. L'enregistrement du RCF a des implications cliniques et médico-légales évidentes et le terme « souffrance fœtale aigüe » devrait être abandonné au profit « d'anomalies du RCF ».

La surveillance électronique cardiotocographique continue avec support papier est plus efficace que l'auscultation discontinue dans la détection des anomalies du RCF et permet une traçabilité des événements.

Le contrôle du rythme cardiaque fœtal est un processus complexe faisant intervenir des mécanismes neurologiques, endocriniens et locaux. Le RCF est une bonne méthode de dépistage de l'asphyxie fœtale que si les professionnels sont capables de l'interpréter correctement. En dehors de la nécessité d'un apprentissage solide, il paraît indispensable de promouvoir les formations pratiques et théoriques, type formation médicale continue. Dans le but de réduire les variations inter-observateurs et intra-observateurs, une classification et un vocabulaire commun sont nécessaires. Le dépistage de l'asphyxie fœtale s'envisage à partir des 4 paramètres principaux: le rythme de base, la variabilité, les accélérations (ou réactivité) et les ralentissements. Les critères plaçant pour un tracé normal sont un rythme de base entre 110 et 160 bpm, une variabilité de 6 à 25 bpm, la présence d'accélérations et l'absence de ralentissements. Les RPC de 2007 rappellent les anomalies du RCF à risque faible d'acidose, à risque d'acidose, à risque important d'acidose, à risque majeur d'acidose ainsi que les éléments prédictifs de souffrance fœtale. L'analyse du RCF, méthode indirecte d'évaluation du bien-être fœtal, bénéficie d'une excellente VPN (98% pour la mortalité néonatale et plus de 90 % pour la morbidité

néonatale) mais d'une faible VPP (30%). On sait en effet qu'un rythme cardiaque fœtal normal n'est pratiquement jamais associé à une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine d'origine hypoxémique.

Par contre, jusqu'à 75% des césariennes réalisées en urgence en cours de travail pour anomalies du RCF sont à posteriori considérées comme évitables lorsqu'on analyse le degré d'hypoxie fœtale en fonction du pH au cordon et du score d'Apgar à la naissance.

Devant ces insuffisances du RCF et le caractère subjectif de son interprétation, il est évidemment préférable de mettre en œuvre des techniques de deuxième ligne permettant d'évaluer le degré d'hypoxie fœtale. Parmi ces techniques, la détermination du pH au scalp est la méthode de deuxième ligne de référence bien que les données démontrant un bénéfice néonatal soient insuffisantes. Le microdosage des lactates au scalp semble avoir une valeur diagnostique comparable avec un moindre taux d'échecs. L'analyse informatisée du RCF pendant le travail n'a pas fait l'objet d'essais comparatifs suffisants pour l'intégrer dans les examens de deuxième ligne. Quant à l'ECG fœtal, il permettrait de diminuer la fréquence des pH au scalp mais des travaux complémentaires sont nécessaires en raison de résultats contradictoires.

Concernant l'oxymétrie de pouls, son utilisation en deuxième ligne est remise en cause en raison, notamment, de difficultés techniques (perte de signal, difficultés d'approvisionnement en capteurs, ...).

Certaines situations telles que le retard de croissance intra-utérin, la prématurité, le terme dépassé ou le diabète comportent des risques accrus d'asphyxie périnatale où l'enregistrement du RCF doit être impérativement continu. En cas d'anomalies du RCF, la réalisation d'un pH au scalp prend dans toute sa valeur, mais il ne doit pas retarder une décision d'extraction fœtale ceci en raison d'un sur-risque de décompensation brutale par rapport à une situation à bas risque.

## Suivi gynécologique de prévention

OLIVIER PARANT - [parant.o@chu-toulouse.fr](mailto:parant.o@chu-toulouse.fr)

Pôle de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Paule de Viguié, Université Paul Sabatier, Toulouse III.  
33059 Toulouse

Depuis quelques années, la profession de sage-femme en France a vu ses missions s'élargir, dans le cadre d'une meilleure réponse aux besoins actuels en santé maternelle et infantile. Le code de la santé publique prévoit désormais que « l'exercice de la profession de sage-femme peut comporter la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve que la sage-femme adresse la femme à un médecin en cas de situation pathologique ». Les sages-femmes sont donc dorénavant en mesure d'assurer les consultations de gynécologie préventive auprès de toute femme en bonne santé. Cependant, les sages-femmes exercent une profession médicale à compétence définie dont le champ d'intervention est déterminé par le code de la santé publique. A ce titre, elles pourront proposer à leurs patientes différentes méthodes contraceptives, contribuer à la pratique de la vaccination et du dépistage du cancer du col (par la pratique du FCV).

### ◆ Contraception

(article L.5134-1 & R.4127-318 du code de la santé publique)

Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les contraceptifs locaux et les contraceptifs hormonaux, les contraceptifs intra-utérins ainsi que les diaphragmes, les capes.

Elles sont également habilitées à effectuer la première pose du diaphragme ou de la cape, l'insertion et la surveillance des contraceptifs intra-utérins et la pose de l'implant. Néanmoins, la surveillance spécifique sur le long terme de cette contraception hormonale et son suivi biologique tous les 5 ans, sont assurés par le médecin traitant, dont la consultation reste donc obligatoire.

### ◆ Réalisation du frottis cervico-vaginal de dépistage

Les sages-femmes contribuent au dépistage à la prévention du cancer du col utérin par la pratique du frottis cervico-vaginal. Celui-ci est effectué en accord avec les recommandations de l'HAS.

### ◆ La pratique des vaccinations

Les sages-femmes sont autorisées à pratiquer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé (L.4151-2, arrêté du 22 mars 2005 modifié par l'arrêté du 10 janvier 2011) : rubéole, rougeole et oreillons, tétanos, diphtérie, poliomyélite, coqueluche par le vaccin acellulaire, hépatite B, grippe, papillomavirus humain, méningocoque C.

La pratique des vaccinations s'appuie sur les recommandations du calendrier vaccinal et tient compte des contre-indications éventuelles des vaccins.

L'augmentation des actes invasifs de haute technicité, la judiciarisation du système de santé, l'évolution des attentes des femmes, la prise en compte des objectifs « assurantiels », nous amènent à développer une approche plus individuelle de la responsabilité médicale à laquelle l'activité de prévention gynécologique des sages-femmes n'échappe pas. Comme les médecins, les SF disposent du même dispositif de régulation professionnelle ordinale et sont donc invitées à « veiller à la compétence de leurs membres » (Loi du 4 mars 2002). A ce titre, la constitution d'un référentiel métier et compétences, exposant les compétences à acquérir et à développer selon les compétences transversales qui incombent au professionnel, peut constituer le point de départ du dispositif de régulation. Ces compétences doivent être développées dans un esprit de coopération interprofessionnelle, notamment avec le médecin traitant et le gynécologue.

### Festival d'images annexielles sous forme de cas cliniques

HENRI MARRET - marret@med.univ-tours.fr

Pole de Gynécologie Obstétrique Reproduction, CHU Tours

#### ◆ Kyste uniloculaire liquide (Figure 1)

Cette pathologie très banale peut survenir quelque soit l'âge. Le risque de cancer est faible : moins de 3% après la ménopause, moins de 1% en période d'activité génitale. C'est le plus souvent d'un kyste fonctionnel.

Quatre paramètres sont importants pour raisonner. Le premier est l'âge ou le statut ménopausique. Le second est le traitement de la patiente, ou ses facteurs de risque. Les kystes fonctionnels sont fréquents sous traitement microprogestatif comme les implants par exemple ou les patientes sous tamoxifène. Le troisième est le temps, la plupart des kystes fonctionnels vont régresser après un ou plusieurs cycles sans aucun traitement. L'apparition sous contraceptif oral est plutôt un argument d'organocité. Enfin la taille est un paramètre important, les kystes de plus de 10 cm avant la ménopause ou de 5 cm après sont plus souvent organiques ou suspects.

La conduite à tenir est donc souvent l'expectative avec contrôle à trois mois après arrêt du microprogestatif si possible. Il faudra toujours vérifier que l'on ne voit pas un ovaire normal à côté (kyste paratubaire). L'indication chirurgicale viendra en présence de modification de taille ou de structure ou en présence de symptôme. Le Doppler est peu utile sauf pour éliminer un corps jaune ; il n'y a pas d'intérêt à une autre imagerie. La question est quand arrêter la surveillance d'un kyste bénin de la ménopause stable à 2 ans.

#### ◆ Kyste uniloculaire avec une végétation unique (Figure 2)

Dans cette situation plus préoccupante, la végétation doit faire éliminer une tumeur maligne. Cela nécessite des techniques d'imagerie plus avancées.

Le premier élément est de rechercher une vascularisation qui, si présente, éliminera un kyste dermoïde ou un caillot. Le deuxième élément est de définir l'index de résistance. Les index bas, inférieur à 0,50, ou une prise de contraste avec diminution lente du produit orienteront vers la malignité. Le temps joue peu, sauf pour une très petite végétation isolée de moins de 5 mm que l'on contrôlera dans les 3 mois. L'imagerie complémentaire n'est pas nécessaire. L'indication opératoire est là. Le recours à une coelioscopie ou une laparotomie se discute selon l'impression de l'échographiste et la taille du kyste. Un examen extemporané et un chirurgien oncologue sont conseillés. Le CA 125 est à prescrire, mais il n'aide au diagnostic que s'il est positif > 100 U/ml. La patiente doit être prévenue du risque de tumeur maligne et d'ovariectomie quelque soit l'âge. Un facteur de risque par antécédent familial de cancer de l'ovaire ou une assistance médicale à la procréation est à rechercher.

#### ◆ Kyste mixte, mi liquide mi solide (Figure 3)

Dans cette image suspecte, la partie solide doit être explorée de manière fine avec Doppler, pour éliminer une partie dermoïde ou de caillot. L'injection de contraste est ici importante pour orienter vers une tumeur maligne et une IRM sur ces kystes complexe peut être intéressante. L'objectif est de cumuler le plus possible de points en faveur de la malignité pour adresser la patiente dans un centre oncologique afin d'adapter la chirurgie : laparotomie médiane ou coelioscopie pour une tumeur de moins de 5 cm qu'il est possible d'extraire dans un sac de protection. L'examen extemporané sera intéressant. Cette image évoque un cancer ovarien au stade IA, mais à la laparotomie il s'agissait d'une endométriose floride. L'IRM aurait peut-être permis le diagnostic mais une tumeur endométrioïde ou à cellules claires restait possible. Les marqueurs tumoraux sont indispensables ; le CA125 était à 50 U/ml.

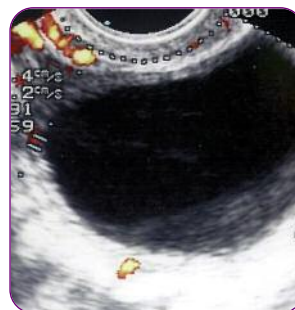


Figure 1 :  
Kyste uniloculaire  
liquide



Figure 2 :  
Kyste uniloculaire  
avec une  
végétation unique



Figure 3 :  
Kyste mixte,  
mi liquide mi  
solide



### Les tumeurs ovariennes de l'adolescente

VANESSA VAUTIER <sup>(1)</sup>, CECILE VERITE <sup>(2)</sup> - [vanessa.vautier@chu-bordeaux.fr](mailto:vanessa.vautier@chu-bordeaux.fr) - [cecile.verite@chu-bordeaux.fr](mailto:cecile.verite@chu-bordeaux.fr)

1 : Service d'endocrinologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, Pellegrin, 33076 Bordeaux

2 : Service d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, Pellegrin, 33076 Bordeaux

Dans plus de 75 % des cas, les masses ovariennes découvertes sont des lésions bénignes (*Cass 2001*). L'enjeu de la prise en charge de ces tumeurs est de proposer un traitement préservant le tissu ovarien, tout en minimisant le risque de récurrence, et d'assurer une exérèse complète en cas de suspicion de tumeur maligne. Le mode de découverte peut être celui de douleurs abdominales aiguës, torsion (30 % des cas), rupture, masse palpable, signes banaux digestifs ou urinaires (*De Backer 2006*). Dans environ 1/3 des cas, il s'agit d'une découverte fortuite (*Vaysse 2009*).

Des signes endocriniens d'imprégnation estrogénique ou androgénique, puberté précoce, méno-métrorragies, aménorrhée, signes de virilisation peuvent accompagner une tumeur sécrétante du stroma ou des cordons sexuels (*Kalfa 2004*). Le diagnostic de malignité pré-chirurgie repose sur les marqueurs tumoraux :  $\alpha$  foetoprotéine (tumeurs vitellines),  $\beta$ HCG (choriocarcinomes), inhibine, hormone anti-müllérienne, œstrogènes et androgènes (tumeurs de la granulosa et de Sertoli-Leydig), ACE, CA125, et sur le bilan radiologique écho-doppler et IRM (*Sarnacki 2010*). Les kystes fonctionnels simples sont l'étiologie la plus fréquente. Dix à 15 % des adolescentes présentent des kystes ovariens asymptomatiques (*Porcu, 1994*). On observe également des kystes hémorragiques et endométriaux.

Les kystes dermoïdes ou tératomes matures bénins sont diagnostiqués généralement devant une masse volumineuse, hétérogène, à composants multiples (graisse, dent, cheveux, calcifications), bilatérale dans 10 % des cas. Les cystadénomes séreux sont les tumeurs épithéliales bénignes les plus fréquentes. Ils sont le plus souvent uniloculaires. Les cystadénomes mucineux sont des tumeurs plurilobées, à paroi épaisse et irrégulière, de contenu mucoïde. L'incidence des tumeurs borderline augmente avec l'âge. Un contingent malin est retrouvé dans 7 à 30 % des cas (*Tsai 2001*). Pour la plupart des lésions bénignes, le traitement est une kystectomie par coelio-chirurgie (*Pienkowski 2005*).

Le cancer de l'ovaire est une maladie très rare à l'adolescence. Les tumeurs ovariennes malignes primitives observées à cet âge sont

issues par ordre de fréquence des cellules germinales, non séminomateuses (vitellines, carcinome embryonnaire, choriocarcinome et tératomes immatures, souvent mixtes, associant différentes composantes) ou séminomateuses (germinomes), des cellules épithéliales, ou des cordons sexuels et du stroma.

Le gonadoblastome est une tumeur bénigne sur une dysgénésie gonadique sur laquelle peut se développer un séminome dont le caryotype est XY.

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'adolescence comme une période allant de 10 à 19 ans. Chez les filles âgées de 10 à 14 ans, pour les années 2000-2004, le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) a recensé 44 Tumeurs Germinales Malignes Gonadiques (18 germinomes, 11 tératomes malins, 5 tumeurs vitellines, 1 choriocarcinome, 9 tumeurs mixtes), 5 carcinomes gonadiques et 2 tumeurs autres (*Lacour 2010*). Chez celles âgées de 15 à 19 ans, les registres généraux du cancer du réseau Francim ont enregistré 14 tumeurs germinales et 18 carcinomes gonadiques par an (*Desandes 2004*). L'incidence globale augmente avec l'âge (0,1/100 000 par an avant 9 ans, 1/100 000 entre 10 et 19 ans). La survie globale à 10 ans est de 90 % (*Brookfield 2009*).

Pour les tumeurs germinales malignes la survie relative globale (observée/attendue) à 5 ans est de 97,7% (*Poynter 2010*). Un tiers des patientes ont un stade localisé (*Billmire 2004*).

Leur traitement est chirurgical, après une stadification codifiée, ovariectomie +/- salpingectomie.

Une surveillance attentive est alors possible si l'exploration chirurgicale première est complète (*Palenzuela 2008*). Dans les autres cas, une chimiothérapie est effectuée, à base de Cisplatine (associée à Etoposide et Ifosfamide, ou Vinblastine).

La nécessité d'améliorer la prise en charge des patients adolescents, soulignée dans le Plan Cancer, implique une collaboration entre services d'adultes et pédiatriques, notamment des réunions de concertation pluridisciplinaires mixtes, pour ne plus être « lost in transition » (*Corradini 2011 sous presse*).

## Prise en charge des tumeurs à malignité atténuée

JEAN-LUC BRUN - [jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr](mailto:jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr)

Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux

Les tumeurs ovariennes à malignité atténuée (dites borderline) représentent 15 à 20% des tumeurs épithéliales malignes. Elles sont majoritairement de type séreux (55%) ou mucineux (45%). Les tumeurs séreuses peuvent être bilatérales (28 à 55%), volontiers associées à des implants (30%) en cas de composante micropapillaire. Les tumeurs mucineuses sont unilatérales et évoluent localement. L'ascite mucineuse et le pseudomyxome péritonéal des formes avancées sont de mauvais pronostic. La survie des patientes aux stades 1 et aux stades 2/3 (avec implants péritonéaux) est respectivement de 97% et 65-87% à 5 ans (*Tropé C, 2009*). Compte tenu du jeune âge de survenue et du très bon pronostic, le traitement des annexes est souvent conservateur, mais expose les patientes à un risque de récurrence. L'objectif de la prise en charge est de préserver la fertilité et d'éviter la récurrence.

Les référentiels de la Société Française d'Oncologie Gynécologique ont défini le traitement standard chirurgical : annexectomie bilatérale, cytologie et biopsies péritonéales, omentectomie, appendicectomie (type mucineux), exérèse des implants péritonéaux (*Querleu D, 2008*). En cas de désir de grossesse, une annexectomie unilatérale est indiquée, voire une kystectomie en cas d'annexe unique. Une restadification chirurgicale n'est pratiquée que si l'intervention initiale ne s'est pas déroulée dans des conditions optimales. Afin de diminuer ce risque, le diagnostic pré-opératoire doit être amélioré. L'imagerie par IRM donne un diagnostic dans 95% des cas lorsqu'elle est faite par des équipes entraînées à interpréter les séquences en perfusion et diffusion (*Thomassin-Naggara I, 2011*). Les marqueurs tumoraux sont souvent normaux dans les stades précoces, mais leur élévation est associée à une chirurgie de stadification complète (*Poncelet C, 2010*). En per-opératoire, l'examen histologique extemporané est décevant avec une sensibilité de 60% et une tendance à sous-stader les tumeurs borderline (*Brun JL, 2008*).

Les risques de récurrence sont liés aux types histologiques, au stade tumoral et aux modalités thérapeutiques. Pour les tumeurs séreuses, la composante micropapillaire et le carcinome micro-invasif sont classiquement de moins bon pronostic. Le taux de récurrence est faible dans les stades précoces (6 à 10%), mais élevé dans les stades avancés (32 à 50%) (*Prat J, 2002 ; Laurent I, 2009 ; Uzan C, 2010*). Les implants péritonéaux sont de mauvais pronostic, malgré la réalisation d'une chimiothérapie lorsqu'ils sont invasifs, avec un taux de récurrences de 26 à 44% pouvant être fatal dans 6 à 25% des cas (*Silva EG, 2006 ; Kane A, 2009*). Les caractéristiques histologiques des implants (invasifs, non invasifs) ne semblent pas influencer ce risque. Enfin, le traitement chirurgical conservateur augmente le taux de récurrences : 19 à 30% si kystectomie, 10 à 11% si annexectomie unilatérale, 2 à 8% si annexectomie bilatérale (*Poncelet C, 2006 ; Tulpin L, 2008*). Les récurrences se font sur un mode non infiltrant ou non dans des proportions variables selon les séries : 29 à 77% des récurrences sont des adénocarcinomes de grade 1 (*Koskas M, 2006 ; Uzan C, 2010*).

Le traitement conservateur permet d'obtenir des grossesses dans 30 à 40% des cas mais expose les patientes à un risque de récurrence de 25% tous stades confondus et 54% dans les stades 2+ (*Fauvet R, 2005 ; Uzan C, 2010 ; Koskas M, 2011*). Ces récurrences ne semblent pas affecter significativement la survie.

La surveillance post-thérapeutique consiste à faire un examen clinique tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle (*Querleu D, 2008*). Des échographies sont faites en cas de traitement conservateur. Les stades avancés doivent être suivis au minimum pendant 15 ans en raison du risque de récurrence tardive (*Silva EG, 2006*).

### Comment traiter un kyste suspect en coeliochirurgie ?

OLIVIER GRAESSLIN - [ograesslin@chu-reims.fr](mailto:ograesslin@chu-reims.fr)

Institut Mère Enfant Alix de Champagne, Centre Hospitalier Universitaire, Université de Reims Champagne Ardenne, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims

Les kystes ovariens représentent une problématique fréquente dans l'activité des gynécologues ; d'après les données PMSI, environ 45000 kystes de l'ovaire sont opérés chaque année en France. Selon les relevés anatomopathologiques, parmi les kystes opérés, près de 75 % sont organiques, 25 % sont fonctionnels et 1 à 4 % des kystes supposés bénins se révèlent malins (*Demont F, 2001*). Il existe une double contrainte pour une prise en charge optimale des kystes ovariens : éviter d'opérer des kystes fonctionnels et ne pas méconnaître les kystes malins qui nécessitent un traitement spécifique.

Le bilan préthérapeutique doit être optimal et permettre de parfaitement caractériser la lésion. Il doit permettre de répondre à 3 questions : faut-il opérer (aspect en faveur d'un kyste fonctionnel), dans quelle structure (y-a-t-il des signes de malignité) et dans quels délais ? Par quelle voie d'abord et pour quel type de geste ? Les progrès réalisés par l'échographie pelvienne ont été majeurs et c'est actuellement l'examen de référence, éventuellement assistée par des scores morphologiques (*Cotte B, 2011 ; Timmerman D, 2008*). Le doppler couleur constitue aussi une aide précieuse pour préciser le type de vascularisation. Néanmoins, en cas de doute diagnostique, de difficultés échographiques liées au volume ou d'aspect suspect, une IRM avec séquences spécifiques doit être réalisée, car elle détermine plus précisément l'origine des masses annexielles pelviennes et différencie mieux les lésions bénignes des malignes (*Chilla B, 2011 ; Bazot M, 2009*). L'apport du dosage des marqueurs sériques de type CA125 reste discuté sauf en période post-ménopausique.

Les masses annexielles suspectes doivent être prises en charge avec une grande rigueur chirurgicale. Leur traitement par coelioscopie est possible et bien standardisé, au moins sur un plan théorique (*Huchon C, 2008*). En dehors des situations d'urgence, relativement rares (torsion d'annexe, rupture, occlusion ...), l'acte chirurgical doit être programmé et planifié avec un opérateur expérimenté. La performance de la coelioscopie dans le diagnostic de malignité d'une lésion ovarienne est très élevée, en particulier lorsqu'elle est couplée à une analyse anatomopathologique extemporanée (*Canis M, 2000 ; Bensaid C, 2006*). Après avoir réalisé une cytologie péritonéale et une exploration minutieuse de la cavité abdominopelvienne, du péritoine et des annexes à la recherche de tout signe de malignité qui imposerait une laparotomie, la lésion est traitée par kystectomie ou annexectomie en fonction de son volume et de l'âge de la patiente (*Narducci F, 2001 ; Raiga J, 2006*). Toutes les précautions doivent être prises pour éviter la rupture du kyste en per-opératoire et limiter les risques de dissémination : lutte contre les fuites de gaz, ponction protégée des kystes liquidiens de grand volume, extraction protégée des pièces opératoires par un sac coelioscopique, toilette et suture des orifices de trocart. En cas de malignité, une laparotomie est réalisée dans le même temps opératoire ou dans les 8 jours qui suivent la coelioscopie. Dans tous les cas, la patiente doit être prévenue du risque de conversion en laparotomie en cas de difficultés techniques ou de découverte imprévue d'un cancer.

En définitive, on pourrait résumer la conduite à tenir par cette phrase de Michel Canis : « coelioscopie diagnostique pour les kystes suspects à l'échographie, laparotomie pour les kystes suspects à la coelioscopie ».

### Quand demander un examen histologique extemporané ?

ETIENNE MARBAIX - [etienne.marbaix@uclouvain.be](mailto:etienne.marbaix@uclouvain.be)

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'anatomie pathologique, avenue Hippocrate, 10 T-1, B-1200 Bruxelles, Belgique;

La chirurgie laparoscopique et la chimiothérapie ont entraîné une diminution des indications d'examen extemporané des lésions ovariennes. En théorie, un examen extemporané peut être demandé :

- pour s'assurer que le prélèvement est suffisant et adéquat pour le diagnostic, et éventuellement préparer des investigations complémentaires appropriées ;
- pour poser le diagnostic de l'affection, établir le type histologique d'une lésion néoplasique et son caractère cancéreux afin de

déterminer l'étendue de l'intervention chirurgicale ;

- pour s'assurer de l'absence d'extension néoplasique jusqu'aux marges chirurgicales (*Baker P, 2008*).

Aujourd'hui, l'examen extemporané d'une lésion ovarienne est demandé essentiellement pour établir ou non un diagnostic de cancer primitif chez une patiente (péri)ménopausée, notamment en cas de masse ovarienne hémorragique opérée en urgence, ou déterminer la nature (pré)cancéreuse ou non d'une volumineuse masse kystique chez une patiente dont la fertilité doit être préservée,



éventuellement en cas de suspicion de tératome immature, dysgerminome, tumeur du sac vitellin ou lymphome chez une jeune fille. Dans les deux cas, l'examen extemporané permet de compléter l'intervention et/ou de réaliser une stadification correcte d'emblée (Naik R, 2006). Exceptionnellement, un examen extemporané peut être demandé pour une lésion ovarienne inquiétante chez une femme enceinte.

La fiabilité de l'examen extemporané des lésions ovariennes avoisine les 90% (Stewart CJ, 2006), même si elles causent la majorité des erreurs per-opératoires en pathologie gynécologique, principalement dans le cas de néoplasmes mucineux où le diagnostic de tumeur à la limite de la malignité (TOLM) ou de carcinome (micro-invasif) n'est parfois posé que sur un des nombreux prélèvements

effectués après fixation (Brun JL, 2008). Une autre difficulté majeure est de distinguer un carcinome mucineux primitif d'une métastase d'adénocarcinome colo-rectal, gastrique ou bilio-pancréatique qui doit toujours être évoquée en cas de lésion de moins de 10 cm de grand axe ou bilatérale (Seidman JD, 2003). Les tumeurs rares ou accompagnées de modifications gestationnelles sont également une cause d'erreur (Baker P, 2008). En cas de doute, on favorisera de toute manière la préservation de la fertilité, l'expérience montrant que la sous-évaluation d'une TOLM comme tumeur bénigne lors de l'examen extemporané n'affecte généralement pas l'évolution clinique de la patiente même si le traitement est plus conservateur que recommandé (Kim K, 2009).

## Chimiothérapie dans les cancers ovariens avancés : avant ou après la chirurgie ?

ANNE FLOQUET - floquet@bergonie.org

Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, 33 076 Bordeaux.

Dans la prise en charge des tumeurs épithéliales avancées de l'ovaire (TEAO), la chimiothérapie à base de sels de platine est un complément indispensable de la chirurgie. Le pronostic de ces tumeurs est d'autant plus favorable que le résidu tumoral post chirurgical est faible (Bristow RE, 2002). Les critères de chirurgie dite « optimale » ont évolué au fil du temps passant de 2 à 1 cm puis au résidu nul. L'objectif de la chirurgie est actuellement l'obtention d'une résection macroscopiquement complète nécessitant un effort chirurgical maximal initial par un chirurgien expérimenté (4<sup>ème</sup> conférence de consensus international sur le cancer de l'ovaire : Vancouver, 2010). Néanmoins, une telle chirurgie comporte une morbi-mortalité certaine, avec selon les séries, une morbidité de 30 à 40 % qui peut retarder la mise en route de la chimiothérapie, alors effectuée dans des délais ou selon des modalités non optimales voire non réalisée (Gerstein CG, 2010). Ces constatations avaient constitué le rationnel de l'étude EORTC 55975 de Vergote, phase III randomisée de non infériorité, en cas de TEAO stades III ou IV jugés opérables d'emblée. Les patientes étaient randomisées entre chirurgie initiale suivie de 6 cures de chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel (CP) et chimiothérapie néo-adjuvante selon le même protocole, 3 cures de CP suivie de chirurgie d'intervalle puis 3 cures de CP (Vergote I, 2010). Cette étude montre une survie comparable dans les deux bras avec un taux de décès et de complications notamment sévères post opératoires moindre en cas de chirurgie d'intervalle. Pour autant, la place réelle de la chirurgie d'intervalle reste à déterminer. En effet, juger de la résécabilité optimale d'une TEAO ne s'avère pas toujours facile. Des critères de non résécabilité ont été décrits en

imagerie mais des constatations per opératoires, que les données de l'imagerie pré-thérapeutique n'avaient pas suggérées, peuvent rendre un geste chirurgical premier inadéquat.

À côté des limites liées à l'extension tumorale, l'état clinique de la patiente est également à prendre en considération et peut ne pas permettre la chirurgie envisagée. Ce sont autant d'arguments pour proposer une chimiothérapie première. Cette situation néo-adjuvante est plus propice à l'évaluation d'associations thérapeutiques innovantes car elle permet, d'une part, l'évaluation rapide de la réponse sur la masse tumorale et, d'autre part, la détermination de facteurs biologiques pronostiques et prédictifs de réponse avec la mise à disposition d'échantillons tumoraux itératifs. De nombreuses questions restent à ce jour en suspens : comment sélectionner les patientes qui ne doivent pas bénéficier d'une chirurgie d'emblée ? Quel est le nombre optimal de cures de chimiothérapie à effectuer en néo-adjuvant ? Pour certains auteurs en effet, le nombre de cures ne doit pas dépasser trois voire quatre, le risque de sélectionner des clones résistants en poursuivant la chimiothérapie au-delà ayant été soulevé (Bristow RE, 2006). Quel est le type de chimiothérapie à utiliser ? En effet, deux essais randomisés (GOG 218, ICON 7) viennent de mettre en évidence le bénéfice de l'adjonction de bévécizumab à l'association standard CP en première ligne. L'évaluation plus performante tant de la maladie tumorale que de l'état clinique des patientes par des équipes multidisciplinaires entraînées, mais aussi la collaboration aux études cliniques multicentriques devraient permettre d'améliorer la prise en charge de ces patientes.

### Exercice physique

CAROLE MAITRE - [carole.maitre@insep.fr](mailto:carole.maitre@insep.fr)

Service médical de l'Institut National du Sport, de l'Expertise, et de la Performance. Paris

La sédentarité et le surpoids sont des facteurs de risque et des facteurs de moins bon pronostic des cancers du sein et du cancer de l'endomètre. La sédentarité est le 4<sup>ème</sup> facteur de risque de mortalité de la population à l'échelle mondiale. En France, moins d'une femme sur 2 déclare avoir une pratique régulière, avec 21 % des cancers du sein et 26 % des cancers de l'endomètre attribuables à une « pratique insuffisante » (Friedenreich 2010). Dans un but de prévention des maladies chroniques et des cancers, les recommandations suivant l'OMS sont de 150 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse, au moins cinq fois par semaine. Dans la période post cancer, l'intérêt de l'activité physique porte sur son rôle en prévention tertiaire actuellement bien documenté pour le cancer du sein, et son rôle sur la qualité de vie, c'est à dire l'état physique et psychologique tant dans le cancer du sein que dans le cancer de l'endomètre.

#### ◆ Le rôle de l'activité physique en prévention tertiaire

Les études épidémiologiques, observationnelles, concernent l'activité physique après cancer du sein. Elles ont toutes confirmé les 1ers éléments apportés en 2005 par la *Nurse Health Study* avec une diminution du risque de récurrence et de la mortalité liée au cancer de 30% de 35 % respectivement, chez les femmes pratiquant 3 heures d'activité physique hebdomadaire dans les 2 à 5 ans suivant le traitement par rapport aux femmes sédentaires (Holmes 2005, Abrahamson 2006, Irwin 2008, Holick 2008, Sternfeld 2009, Ibrahim 2010). Toutes les femmes sont concernées quel que soit l'IMC. Cependant dans les obésités avec IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, le rôle positif de l'activité physique apparaît moins significatif. Ajustée à l'âge, au traitement initial, au stade du cancer et à la pratique antérieure de l'activité physique, la baisse d'activité physique après cancer du sein multiplie par 3,6 le nombre de décès lié au cancer (Irwin

2008). Cette baisse d'activité physique est retrouvée chez un tiers des femmes après cancer du sein, quelle que soit le stade et l'association des traitements. Les déterminants de cette baisse d'activité physique sont multiples : fatigue, douleurs articulaires, crainte du lymphoedème, environnement familial non soutenant, manque de structure adaptée. C'est pourtant bien un des éléments qui vient contribuer, avec l'augmentation de la sédentarité, à une prise de poids habituellement présente dans les suites du cancer du sein ou de l'endomètre. Cette augmentation du poids et en particulier de la masse grasse au dépens de la masse maigre est de moins bon pronostic, par l'action synergique de l'insuline, des adipokines, des interleukines pro inflammatoires et des stéroïdes (Courneya 2011), qui sont autant de facteurs biologiques concourant à la prolifération cellulaire tumorale et sur lesquels l'activité physique agit directement ou indirectement en limitant la masse grasse. L'étude WHEL, portant sur 3085 femmes suivies 7,3 ans, a rappelé l'importance d'associer une nutrition équilibrée aux recommandations d'activité physique.

#### ◆ Le rôle de l'activité physique sur « la qualité de vie »

Les bénéfices sur la fatigue, les troubles du sommeil, l'angoisse, l'estime de soi, la forme physique sont significatifs chez les femmes pratiquant une activité physique, par rapport aux femmes sédentaires dans l'après cancer (Basen Engquist 2009, Mac Neely 2006)

Ainsi, les traitements ont amélioré la survie après cancer, les chances de guérison, le prochain challenge est de privilégier la vie après cancer, améliorer l'information avec des messages clairs non culpabilisants, tenant compte des attentes des patientes sur tout ce qui peut contribuer au bien-être physique, psychologique et social.

## Poids et nutrition

JULIANE BERDAH - [dr.berdah@online.fr](mailto:dr.berdah@online.fr)  
116 rue de Rennes, 75006 Paris

On connaît aujourd'hui l'impact du surpoids, de l'obésité et de la nutrition sur la survenue d'un cancer du sein.

On connaît moins l'impact du surpoids, de l'obésité et de la nutrition sur la récurrence et la survie après un cancer du sein traité.

### ◆ Impact du surpoids et de l'obésité

Une étude incluant 5204 femmes de la *Nurses' Health Study* qui avaient un cancer du sein a montré que le poids avant le diagnostic et le gain du poids après le diagnostic étaient associés à des taux de récurrences et de mortalité plus élevés, en particulier chez les femmes qui n'avaient jamais fumé. Un gain d'IMC entre 0,5 et 2 augmente le risque de récurrence (RR à 1,35), celui-ci se majore quand le gain d'IMC devient supérieur à 2 (RR à 1,64), en comparaison avec les femmes qui avaient maintenu leur poids (Kroenke CH, 2005).

Par ailleurs, un indice de masse corporelle élevé serait un facteur de mauvais pronostic après cancer du sein.

Il existe une prise de poids sous chimiothérapie, de l'ordre de 3,9 kg en 1 an, (RR à 1,65) chez 60 % des femmes et plus le surpoids est important, plus la probabilité de retour au poids initial est faible (Trédan O, 2010).

Donc le poids et la prise de poids après un cancer du sein jouent un rôle sur le risque de rechute et la survie.

### ◆ Impact de la nutrition

Une étude d'intervention a comparé les habitudes alimentaires de 2 groupes de patientes : « alimentation prudente ou saine » basée sur la consommation de fruits, de légumes, de fibres, céréales et de volailles, et « alimentation occidentale » riche en viande rouge et en hydrates de carbone raffinés. Cette étude a montré une amélioration du pronostic (RR à 0,57) et de la survie globale après un cancer du sein dans le 1er groupe. Cette observation n'est pas modifiée par l'activité physique, le surpoids, ou le tabagisme (Kwan ML, 2009).

Le risque de développer un second cancer du sein controlatéral chez la femme qui a eu un cancer du sein est également dépendant de l'obésité, de l'alimentation et du mode de vie (Goodwin PJ, 2009).

Le risque lié à l'obésité est  $RR = 1,4$ , le risque lié à la consommation de plus de 7 boissons alcoolisées par semaine est  $RR = 1,9$  et le risque lié au tabac est  $RR = 2,2$ , comparativement aux femmes qui consommaient moins de sept boissons alcoolisées par semaine et qui n'avaient jamais fumé ou étaient anciennes fumeuses.

Par ailleurs, les femmes qui consommaient plus de 7 verres par semaine et qui continuaient à fumer avaient un risque de cancer controlatéral très élevé risque,  $RR = 7,2$ .

### ◆ La vitamine D

L'insuffisance en vitamine D est associée à un risque accru de cancer du sein. Elle serait aussi associée à un mauvais pronostic. Une étude a observé les taux de vitamine D (qui ont été classés en carencés, insuffisants, ou normaux). Les femmes qui avaient une insuffisance en vitamine D avaient un risque accru de récurrence à distance (RR à 1,94) et une diminution de leur survie (RR à 1,73) comparativement à celles qui avaient des taux normaux (Goodwin PJ, 2009).

### ◆ Conclusions

Alors que l'on observe une augmentation du diagnostic et de la prévalence du cancer du sein, seulement 25% des médecins, oncologues ou gynécologues, conseillent leurs patientes sur des modifications de leur mode de vie après le diagnostic de cancer du sein...

Pourtant, de nombreuses études montrent aujourd'hui que des modifications de mode de vie peuvent jouer sur la récurrence et la survie, au même titre qu'un traitement adjuvant, type chimiothérapie ou hormonothérapie, et leur coût très bas.

On pourrait ainsi recommander de surveiller le poids pendant les traitements, en particulier pendant la chimiothérapie, d'éviter la prise de poids, voire essayer de faire maigrir les patientes, de conseiller une alimentation riche en fruits et légumes, fibres et céréales et pauvre en viande rouge et en hydrates de carbone raffinés, de diminuer l'apport d'alcool à moins de 7 verres par semaine, ainsi que le tabagisme et de compenser une éventuelle insuffisance en vitamine D.

## Devenir du couple

ANDRE CORMAN - [andre.corman@numericable.fr](mailto:andre.corman@numericable.fr)  
10, rue de la Trinité, 31000 Toulouse

Cinquante pour cent des cancers chez la femme sont aujourd'hui des cancers génitaux. En somme, une adulte sur 5 se trouve confronté au problème. Outre cette réalité épidémiologique, l'intégration de paramètres mesurant la qualité de vie dans les protocoles de recherche a montré l'importance de la santé sexuelle, non seulement parce qu'elle est fortement affectée par le cancer lui-même mais aussi parce qu'elle retentit sur le pronostic de la maladie cancéreuse elle-même (*Efficace F, 2005*). Cependant, même si ces principes sont admis par tous les soignants, comme par les patient(e)s quand on les interroge ou que l'on s'adresse aux associations de patient(e)s, la prise en charge se heurte à plusieurs difficultés que de très nombreuses études continuent à démontrer. Premièrement, parler de sexualité reste une audace pour les patient(e)s. Nous avons montré que 56,7% d'entre eux éprouve une gêne à aborder ce sujet avec leur médecin (*Desvieux P, 2004*). Cette gêne est aggravée lorsqu'il s'agit de cancer. Si tous deux partagent d'être violemment associées à des tabous, cancer et sexualité s'opposent dans les associations cognitives les plus communes de nos consultant(e)s. Le cancer y est relié à la destruction, à la souffrance, à la rupture, à l'extrême gravité et la mort quand la sexualité a parti lié à la naissance, au plaisir, à la relation à l'autre

(l'amour et le couple), à une salutaire légèreté et à la vie. Comment l'importance d'une sexualité, secondaire par rapport à la lutte pour la survie, pourrait-elle être facilement revendiquée par la malade, d'autant qu'elle se demande si la sexualité est encore possible dans ce corps dont la maladie a ou va modifier et atteindre l'image.

Deuxièmement, les soignants se sentent trop peu formés en matière de sémiologie sexuelle et souvent démunis de praticien en Sexologie dans leur réseau de soins ce qui les empêche d'être proactif dans leur prise en charge sur les difficultés sexuelles.

Troisièmement, le cancer est une vraie crise de vie et elle devient commune aux deux membres du couple dont elle impacte la sexualité dans toutes ses dimensions.

L'auteur aborde dans cette communication ce troisième aspect, celui du couple confronté à cette double crise. La question est de savoir comment un vrai réseau de soins peut aider en pratique le couple dans son « coping », c'est-à-dire son adaptation à cette nouvelle donne.

Appréhender que la prise en charge puisse être source de résilience dans l'intimité, c'est-à-dire reprendre le mouvement après le traumatisme qu'est le cancer.

**Bulletin d'abonnement** Réflexions en Gynécologie-Obstétrique  
Je m'abonne pour un an.

 **Déductible de vos frais professionnels**

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Sage femme, Infirmière...	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 70 €
Interne/Etudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus) et/ou Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

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

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

Date d'expiration :     Cryptogramme :

Signature :

**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.

**Bulletin à retourner à :**  
JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

# Symposium Bayer Schering Pharma Mirena® from genesis to perfection

GynéPôle - Bordeaux - 20-21 Mai 2011

CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris

Parmi les contraceptifs de longue durée d'action (LARC pour Long Acting Reversible Contraceptives), dont l'efficacité est démontrée, le système intra utérin au lévonorgestrel Mirena® dispose d'un statut particulier en raison de ses 2 indications : la contraception intra utérine et le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. De nombreuses publications depuis 20 ans démontrent bien le grand intérêt qu'il suscite.

Alors que les autorités françaises<sup>(1)</sup> recommandent l'utilisation de la contraception intra-utérine comme méthode contraceptive de première intention depuis 2004, on commence seulement à voir apparaître ce même type de recommandations aux USA.

Stoddard<sup>(2)</sup>, dans un point sur les LARC, insistait sur leur efficacité contraceptive et déplorait leur utilisation insuffisante : seulement 5,5 % des femmes de 15 à 44 ans.

Les résultats de l'étude CHOICE, dont l'objectif était de promouvoir les LARC afin de réduire le taux de grossesses non désirées, ont été publiés par Peipert<sup>(3)</sup>. Cette étude observationnelle analysait le taux de continuation à 1 an et la satisfaction des patientes dans une cohorte prospective. Même si les patientes n'étaient pas randomisées et les effectifs inégaux (majorité de Mirena®), cette

étude montre des taux de continuation élevés pour les LARC (de 83 à 88%) et des patientes satisfaites à 84%, taux significativement supérieur à celui des autres méthodes (53% dans ce travail). Du fait de leur bon rapport coût-efficacité, l'utilisation des LARC, dont l'efficacité ne dépend pas directement de la patiente, devrait être plus large pour Blumenthal<sup>(4)</sup>, après information précise de la femme sur la méthode.

Depuis 2008, plusieurs publications ont montré l'intérêt des LARC en post-IVG, en particulier pour réduire les récurrences. Thompson<sup>(5)</sup> fait état d'un taux de seulement 6,6% des femmes sous LARC en post-IVG du fait du coût pour les patientes et du trop petit nombre de médecins formés à la pose. En France l'utilisation de ces méthodes est plus fréquente selon Moreau<sup>(6)</sup> qui a récemment estimé que la contraception intra utérine concernait 16,7% des femmes et l'implant 7,1% des femmes en post IVG. Plusieurs études plaident en faveur d'une insertion immédiate des DIU en post-IVG.

En thérapeutique, Mirena® a été proposé par les experts du NICE en 2007, puis par les experts du CNGOF en 2008, comme méthode de première intention dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. Lete<sup>(7)</sup> a réalisé une évaluation médico-économique du coût et de l'efficacité des différents trai-

tements médicaux des hémorragies utérines fonctionnelles : Mirena® en traitement médical de première intention permet d'obtenir, selon ce modèle espagnol, à la fois une efficacité supérieure avec amélioration de la qualité de vie et un coût moindre que la contraception orale et les traitements progestatifs.

De nombreuses publications concernent le traitement potentiel des hyperplasies endométriales et de l'adénomyose. Depuis la publication de Brun<sup>(8)</sup> en 2006 sur les hyperplasies, une vingtaine d'auteurs ont abordé ce sujet, débordant largement du cadre de l'AMM ; dans ce domaine, la vraie question est de savoir où se trouve la limite du fonctionnel et de l'organique. La même interrogation se pose chez les femmes traitées pour adénomyose, affection dans laquelle Mirena® pourrait améliorer les symptômes et la qualité de vie de manière comparable à la chirurgie radicale<sup>(9)</sup>. L'intérêt pour cette méthode, alliant à la fois efficacité contraception et propriétés thérapeutiques dans les hémorragies utérines fonctionnelles, a été magnifiquement illustré par l'orateur, le Pr Osama Shawki, du Caire, qui nous a ébloui par sa connaissance sur Mirena®, et par une très belle iconographie hysteroscopique qui a marqué définitivement tous les auditeurs... ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Recommandations ANAES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004
2. Stoddard A., McNicholas C., Peipert J.F. Efficacy and safety of long-acting reversible contraception *Drug* 2011; 71(8) : 969-980
3. Peipert J.F., Zhao Q., Allsworth J.E., Petrosky E., Madden T., Eisenberg D., Secura G. Continuation and satisfaction of reversible contraception *Obstetrics & gynecology* 2011; 117 : 1105-13
4. Blumenthal P.D., Voedisch A., Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception *Human Reproduction Update*, vol. 17, n° 1, pp. 121-137, 2011
5. Thompson K.M.J., Speidel J.J., Saporita V., Waxman N.J., Harper C.C. Contraceptive policies affect post-abortion provision of long-acting reversible contraception. *Contraception* 83 (2011) 41-47
6. Moreau C., Trussell J., Desfreres J., Bajos N. Patterns of contraceptive use before and after an abortion : results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France. *Contraception* 82 (2010) 337-344
7. Lete I., Cristobal I., Febrer L., Crespo C., Arbat A., Hernandez F.J., Brosa M. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 154 (2011) 71-80
8. Brun J.L., Descat E., Boublil B., Dallay D. Les hyperplasies de l'endomètre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 : 542-550
9. Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Akgul M.A., Kaplan M., Karcaaltincaba M., Haberal A., Akyol M. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis *Fertility and Sterility* vol. 95, n° 2, February 2011



# Symposium Théramex

## Contraception Orale et Hémostasie : de la 2<sup>ème</sup> génération à la Génération Z

GynéPôle - Bordeaux - 20-21 Mai 2011

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris

Si la contraception orale estro-progestative vient de fêter ses 50 ans de mise sur le marché en France, elle reste toujours la contraception préférée des françaises en termes de nombre d'utilisatrices. Ceci est certainement lié au fait que la pilule, outre ses effets contraceptifs, engendre de nombreux bénéfices non contraceptifs tels que la réduction des dysménorrhées, de l'acné, des migraines cataméniales, etc... et même la mortalité.

En effet, selon les résultats de suivi, pendant près de 40 ans, au Royaume-Uni, d'une étude de cohorte de plus de 378 000 femmes-années<sup>(1)</sup>, le risque relatif de mortalité (toutes causes confondues) est significativement diminué chez les utilisatrices de la pilule (en cours ou précédemment) par rapport à celui des femmes non utilisatrices. Alors, persiste-t-il un besoin d'améliorer la sécurité des pilules ? Oui car si ces dernières décennies la diminution des doses d'éthinylestradiol a diminué le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ce dernier survenant surtout dans l'année qui suit l'instauration reste un aspect important à améliorer. Plusieurs études ont notamment pointé du doigt les différences liées au type de progestatif utilisé. En effet, si les progestatifs seuls n'altèrent pas significativement l'hémostasie et ne sont pas associés à une augmentation du risque de TEV, associés aux estrogènes, ils contrecarrent ou à l'in-

Progestogen in oral contraceptive	Cases (n=61)	Controls (n=215)	Unadjusted matched odds ratio (95% CI)	Adjusted matched odds ratio (95% CI)*
Multiple imputation analysis†:				
Levonorgestrel	44	189	1.0	1.0
Drospirenone	17	26	3.2 (1.5 to 7.0)	3.3 (1.4 to 7.6)
Complete case analysis‡:				
Levonorgestrel	42	154	–	1.0
Drospirenone	15	22	–	2.9 (1.1 to 7.4)

\*Adjusted for body mass index as continuous variable.  
†Missing values for body mass index and smoking are imputed.  
‡Effect of multiple imputation is illustrated by presentation of complete case analysis adjusted for body mass index; cases and controls with missing body mass index are excluded from complete case analysis, as are controls of excluded cases.

Tableau 1 : Risque relatif de TEV selon le type de progestatif utilisé<sup>(4)</sup>

verse augmentent, selon le degré de leur nature anti-estrogénique, les effets pro-thrombotiques des estrogènes. Ainsi, deux études publiées dans le British Medical Journal en 2009<sup>(2,3)</sup> puis à nouveau deux autres publiées dans la même revue en 2011<sup>(4,5)</sup> concluent à des risques relatifs de TEV selon le progestatif variant du simple au triple (Tableau 1).

Dans tous les cas, les pilules au lévonorgestrel sont considérées comme celles ayant le RR le plus faible.

Aussi, la Haute Autorité de Santé considère que lors de l'instauration d'une contraception orale, les pilules de 2<sup>ème</sup> génération (contenant du lévonorgestrel) doivent être privilégiées en 1<sup>ère</sup> intention (Commission de la Transparence. Avis du 10 Octobre 2007. Réévaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération).

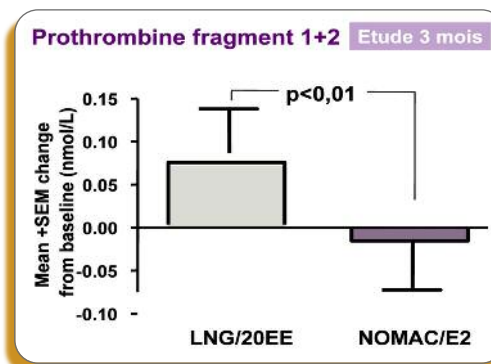


Figure 1 : Evolution de la prothrombine après 3 cycles de prise selon le type de pilule utilisé<sup>(6)</sup>

Depuis plusieurs années, les doses d'éthinylestradiol ne pouvant plus être diminuées sans gréver le profil de saignement, la recherche s'est tournée vers l'estradiol et dans quelques semaines,



une nouvelle pilule, monophasique, en schéma 24 jours de comprimés actifs et 4 jours de placebo associant 17  $\beta$  estradiol à la dose d'1,5 mg/jour et noméggestrol acétate, progestatif dérivé de la progestérone, à la dose de 2,5 mg/jour sera mise sur le marché.

Cette pilule a été comparée pendant 3 cycles à une pilule contenant lévonorgestrel

et éthinyloestradiol (100  $\mu$ g/20  $\mu$ g) sur différents marqueurs de l'hémostase : fragments 1 + 2 de la prothrombine, antithrombine, D-dimères, résistance à la protéine C activée (Figure 1). Sur tous ces marqueurs, la nouvelle pilule à l'estradiol semble avoir un impact plus favorable que la pilule de référence au lévonorgestrel<sup>(6)</sup>.

Si les contre-indications de cette pilule seront les mêmes que les autres contraceptions estroprogestatives, les études de suivi post A.M.M. permettront de savoir si ces modifications intéressantes des marqueurs de l'hémostase modifient le risque d'événements cliniques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
- 2- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- 3- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- 4- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;340:d2139.
- 5- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;340:d2151.
- 6- Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, All FD, Aiach M, Scarabin PY. Haemostatic effect of a new combined oral contraceptive, nomeggestrol acetate/17  $\beta$ -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Thromb Haemost* 2011;105.

## RENCONTRES...

### Sympo Satellite parrainé par Daiichi Sankyo au 2<sup>ème</sup> congrès du GEMVI

(Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal) le 13 Mai 2011, Paris

Fréquentes, les fractures vertébrales ostéoporotiques, souvent peu symptomatiques, doivent être évoquées devant des rachialgies ou une perte de taille (une perte de taille de 1 à 2 cm correspond à un risque de fracture vertébrale incidente multiplié par 5, 1 et par 19, 1 si elle est comprise entre 3 et 4 cm...). Prédissant la survenue de nouvelles fractures, elles imposent un bilan diagnostique par radiographies (face + profil) du rachis dorsal, lombaire, de la charnière dorso-lombaire. Compte tenu de son efficacité anti-fracturaire vertébrale et de son bon profil de tolérance à long terme, le raloxifène apparaît comme un traitement à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention dans les 10 à 15 premières années de la ménopause. L'étude MORE, essai randomisé prospectif vs placebo, a inclus 7 705 femmes ménopausées (âge moyen 67 ans, T-score < -2,5 DS, un tiers de femmes avec antécédents de fracture vertébrale). Les résultats à 4 ans ont montré une réduction de 46% du risque de fracture vertébrale dans le bras raloxifène 60 mg et de 32 % chez celles ayant un antécédent fracturaire vertébral. Le raloxifène s'intègre parfaitement dans le concept des «séquences thérapeutiques» où les traitements de l'ostéoporose sont hiérarchisés dans le temps en fonction du risque osseux.

(D'après les communications du Pr. Christian Marcelli, Caen  
& du Dr. Florence Trémollières, Toulouse)

### Prix de l'ambition 2011

HRA Pharma remporté le Prix de l'Ambition 2011 décerné par la Banque Palatine en partenariat avec BFM BUSINESS et l'ESSEC dans la catégorie «Développement International». Sélectionnée parmi 48 entreprises candidates dans sa catégorie, ce prix récompense sa position incontournable sur le marché international grâce à sa stratégie de partenariats et d'alliances dans le monde. Dès sa création, HRA Pharma s'est en effet développé dans une logique internationale de croissance et a su ainsi développer un réseau international de partenaires pour commercialiser ses produits dans plus de 60 pays à travers le monde. Entre Octobre 2008 et Mars 2010, HRA Pharma s'est significativement développé en inaugurant 5 filiales européennes en Allemagne, Italie, Espagne et France. «Nous sommes très fiers aujourd'hui d'avoir été primés par un jury national de professionnels en tant qu'entreprise la plus ambitieuse dans la rubrique internationale» déclare Mme Erin Gainer, Présidente du Directoire de la société HRA.

Communiqué de Presse d'HRA Pharma

### Besins commercialise Progestan® Gé

Les laboratoires Besins ont le plaisir de vous informer de la commercialisation de leur spécialité PROGESTAN® Gé, progestérone naturelle micronisée. PROGESTAN® Gé de composition identique à la spécialité princeps UTROGESTAN® est le seul générique qui renferme de l'huile de tournesol à la place de l'huile d'arachide. En proposant aujourd'hui leur propre solution générique, les laboratoires Besins contribuent aux efforts économiques demandés actuellement à l'ensemble des acteurs de santé. UTROGESTAN® reste disponible et PROGESTAN® Gé est proposé en conditionnements mensuel et trimestriel, sous les dosages habituels de 100 mg et 200 mg.

Communiqué de presse des Laboratoires Besins

## Symposium Glaxo Smith Kline Flash Info sur les nouveautés concernant la vaccination anti-HPV

GynéPôle - Bordeaux - 20-21 Mai 2011

NATHALIE CLYTI - *Référent Médical Régional Vaccins, Laboratoire GSK*

### ■ Objectif

Nous présentons les résultats d'efficacité, après un suivi moyen de 39 mois, de l'étude de phase III - PATRICIA (HPV 008)- dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin Cervarix® en prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

### ■ Méthode

18 644 femmes de 15-25 ans ont été randomisées (1 :1) pour recevoir soit le vaccin Cervarix® soit un contrôle (vaccin contre l'hépatite A) selon le schéma 0, 1 et 6 mois. L'efficacité vaccinale (EV) est présentée dans la population ATP (N=16162, 3 doses et respect du protocole, cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et séronégatives pour HPV 16/18) mais aussi dans la population TVC naïve (N= 11 641, jeunes filles qui n'avaient pas débuté une activité

sexuelle, séronégatives pour HPV 16/18, DNA négatives pour 14 HPV oncogènes et au moins 1 dose de vaccin). Cette dernière population est proche de la cible principale de la vaccination en France à savoir la jeune fille de 14 ans.

### ■ Résultats

Après un suivi moyen de 39 mois (soit un peu plus de 3 ans), Cervarix® a confirmé son efficacité de 92,9% ([IC à 96,1% :79,9 ; 98,3] p<0.0001) contre les CIN2+ liés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP. Dans la TVC naïve représentative de la population cible pour la vaccination anti-HPV en France l'EV globale en prévention des lésions CIN2+, quelque soit le type HPV contenu dans la lésion était de 70,2% ([IC à 96,1% : 54,7 ; 80,9] p<0.0001). En regard, la réduction des conisations était de 68,8% ([IC à 96,1% : 50,0 ; 81,2] p<0.0001).

L'EV contre les infections persistantes à au moins 6 mois (marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus et reconnu par l'EMA) liées aux HPV oncogènes non contenus dans le vaccin 31, 33 et 45 est respectivement de 75,3% (IC à 96,1% : 62,7-84,2), 41,8 % (IC à 96,1% : 13,9-61,1), 82,3 % (IC à 96,1% : 63,9-92,3). La tolérance du vaccin a été jugée satisfaisante

### ■ Conclusion

Les résultats à 39 mois de l'étude PATRICIA montrent qu'au-delà de la protection directe contre les HPV 16/18, le vaccin Cervarix® apporte un bénéfice additionnel par la protection croisée vis à vis de certains autres types d'HPV oncogènes non contenus dans le vaccin. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RENCONTRES . . .

### Création de la Société Française de Dépistage Néonatal

Les professionnels en charge du dépistage néonatal annoncent la création de la Société Française de Dépistage Néonatal (SFDN) qui fédèrera plusieurs disciplines autour de cette question. Cette société savante a pour vocation de rassembler l'ensemble des professionnels impliqués dans la mise en œuvre du dépistage néonatal sur le territoire, quelles que soient leurs spécialités.

La SFDN servira d'interface, favorisant les rencontres et les échanges entre les professionnels concernés, aussi bien les pédiatres et biologistes que les gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, médecins de Santé Publique, ORL ou généticiens... Elle se fera également le porte-parole de leurs décisions et de leurs prises de position en communiquant régulièrement. «La SFDN a été créée officiellement le 1er janvier 2011 afin d'aller au-delà du rôle d'«opérateur» et de pouvoir solliciter les tutelles, par exemple sur le lancement d'un dépistage en tant que société savante avec la légitimité des différentes spécialités parties prenantes du dépistage néonatal», explique le Pr Michel Roussey, Président de la SFDN (Pédiatre-CHU de Rennes). Le siège social est situé au 38, rue Cauchy (75015 - Paris).

# Les perturbateurs endocriniens

CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance naturelle ou de synthèse, qui, à travers une exposition environnementale ou une exposition inappropriée durant le développement, altère le système hormonal et le système homéostatique qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement. Les œstrogènes de synthèse comme le distilbène (DES), les pesticides ou les monomères tel le bisphénol A (BPA) peuvent représenter de tels facteurs environnementaux pouvant interagir avec le développement fœtal.

structure du génome mais susceptibles de participer à la transformation maligne et/ou à la promotion tumorale pourrait être impliquée, comme cela peut être observé avec le BPA.

## ■ Perturbateurs endocriniens et obésité

(R. Barouki, Paris)

L'épidémie d'obésité pédiatrique observée depuis les années 80 est concomitante de l'augmentation à l'exposition aux polluants. Si le syndrome métabolique est plurifactoriel (génétique, statut socio-économique, sédentarité, faible activité physique), un effet « obésogène » des polluants a pu être mis en évidence. Des souris traitées par DES à faible dose en période périnatale deviennent obèses à l'âge adulte. Le BPA se comporte pour sa part en période périnatale comme un SERM ; il a pu être incriminé dans le diabète et les pathologies coronariennes. La masse grasse, si elle a un rôle protecteur en cas d'exposition aiguë à un polluant par le stockage qu'elle effectue, peut être la source ultérieure d'un relargage sérique chronique, en particulier lors des pertes de poids.

## ■ Perturbateurs endocriniens et malformations génitales du garçon

(C. Sultan, Montpellier)

Les registres européens montrent bien l'augmentation de l'incidence des malformations génitales du garçon (micropénis,

cryptorchidie x 40 en 40 ans, hypospadias x 2 en 25 ans), en particulier dans les pays à tradition agricole. Les PEE de synthèse traversent le placenta, se stockent dans le tissu adipeux du fœtus qui ne possède pas de système de détoxification. Ils peuvent alors développer leur effet disrupteur endocrinien, œstrogène-mimétique et anti-androgénique.

Le DES a démontré des effets mutagènes sur les gènes HOX du développement. Il est également carcinogène en dysrégulant l'expression des gènes de croissance cellulaire. On a donc ici une origine fœtale à une pathologie de l'âge adulte. Le DES semble aussi avoir des effets à transmission trans-générationnelle puisque le risque d'hypospadias est 50 à 80 fois supérieur chez les petits enfants d'enfants exposés in utero au DES par rapport à ceux d'enfants non exposés !!

## ■ Perturbateurs endocriniens et fonction intestinale

(E. Houdeau, Toulouse)

L'épithélium intestinal est œstrogène-dépendant (RE $\beta$ ). Une exposition chronique au BPA diminue la perméabilité de la muqueuse intestinale par augmentation de l'expression des protéines des jonctions serrées impliquées dans la cohésion intercellulaire. En cas d'exposition périnatale, l'« éducation immunitaire » du fœtus par exposition aux diverses bactéries est altérée et on observe un effet pro-inflammatoire intestinal dont la responsabilité dans les

DISTILBÈNE (DES)	BISPHÉNOL A (BPA)
Exposition iatrogène	Exposition environnementale
Exposition sur une population limitée	Exposition « quasi-universelle »
En période prénatale	En période pré- et post-natale

Un rapport de l'Endocrine Society américaine en juin 2009 a pointé du doigt les risques pour la santé et l'environnement occasionnés par ces PE :

## ■ Perturbateurs endocriniens et cancer du sein

(P. Fénichel, Nice)

S'il est bien connu que l'exposition in utero au DES a entraîné chez la jeune fille un surrisque de cancer du vagin, ce n'est qu'en 2006 qu'il a été incriminé, chez la femme exposée de plus de 50 ans, dans une multiplication par 3 du risque de cancer du sein invasif. L'induction de modifications épigénétiques stables ne touchant pas la

MICI (maladies inflammatoires chroniques intestinales) ultérieures reste à établir.

■ **Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement**  
(O. Kebir, Paris)

L'exposition prénatale à certains facteurs capables de perturber le neuro-développement (dont le DES et le BPA) est suspectée d'augmenter le risque de troubles psychiatriques chez la descendance, par interaction avec le développement fœtal cérébral. Le DES

perturbe la neurogénèse hippocampique et peut occasionner des troubles de l'apprentissage. Le suivi de la cohorte HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) a montré une forte prévalence de troubles dépressifs et anxieux dans la descendance. Un suivi de cohorte après exposition in utero au BPA a trouvé une association entre agressivité/agitation chez les garçons et concentration élevée de BPA sérique sans qu'un lien formel de causalité ne puisse être établi. Même en l'absence de preuve épidémiologique définitive chez l'humain, ces résultats préoccupants de l'expo-

sition aux perturbateurs endocriniens doivent conduire aujourd'hui les politiques à s'appuyer sur le principe de précaution pour redéfinir les critères par lesquels un risque est reconnu au-delà des critères toxicologiques classiques, passer à un nouveau paradigme pour prendre en considération un risque sanitaire différent concernant les maladies chroniques et informer le public des risques potentiels de ces molécules. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## AGENDA

JOURNÉES DU CENTRE DES MALADIES DU SEIN  
DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

euro  
cancer  
2011

### FORUM SEIN PARIS 2011

Les Événements  
et Avancées de l'Année  
en Sénologie

Jeucl 22 & Vendredi 23 septembre 2011

**Pavillon Dauphine**

Place du Maréchal de Lattre de Tassigny - 75116 Paris

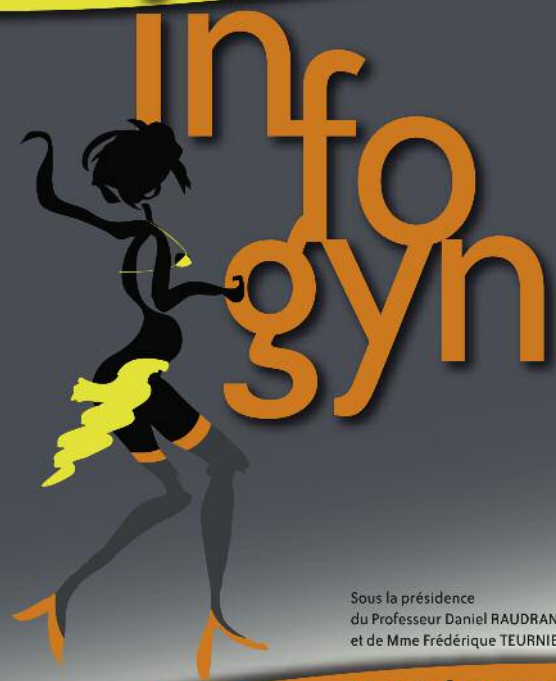
SOUS LE HAUT PATRONAGE DE M. XAVIER BERTRAND  
Ministre du Travail de l'Emploi et de la Santé

PRÉSIDENT D'HONNEUR : THIERRY MAUDELONDE

PRÉSIDENTS DU CONGRÈS : MARC ESPIÉ ET ANDRÉ GORINS

Renseignements : [congres@eska.fr](mailto:congres@eska.fr)  
Flora DENIAU - Tel : 01 42 86 55 69

Tarbes 25<sup>èmes</sup> journées  
jeudi 29 septembre, vendredi 30 septembre  
samedi 1<sup>er</sup> octobre 2011



Sous la présidence  
du Professeur Daniel RAUDRANT  
et de Mme Frédérique TEURNIER

[www.infogyn.com](http://www.infogyn.com)

# La grossesse après un cancer du sein ?

## Le point en 2011

PAUL BERVEILLER <sup>(1,2)</sup>, OLIVIER MIR <sup>(2,3)</sup>, ROMAN ROUZIER <sup>(2,4)</sup>

1 : Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

2 : Réseau « Cancers Associés à la Grossesse » - CALG - [www.cancer-et-grossesse.fr](http://www.cancer-et-grossesse.fr)

3 : Service de Cancérologie Médicale, Groupe Hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, Paris.

4 : Département de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine de la Reproduction, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, Paris

### Introduction

Le cancer du sein représente environ un tiers des cancers touchant les femmes en âge de procréer<sup>(1)</sup>. Ce cancer est de nos jours habituellement diagnostiqué à des stades précoces<sup>(2)</sup>, et l'on a assisté ces dernières années à une amélioration notable de l'arsenal thérapeutique accompagné de nettes retombées sur l'amélioration de son pronostic. Cependant, la survenue d'un cancer, *a fortiori* chez des femmes jeunes, reste un événement dramatique, qui en plus de provoquer des conséquences esthétiques et psychologiques, peut aboutir à des répercussions sur la fertilité ultérieure, problématique de taille chez ces patientes. En effet, compte tenu de l'âge progressivement croissant des premières grossesses<sup>(3)</sup>, la survenue de grossesses après cancer du sein voit sa fréquence augmentée de manière similaire. On estime ainsi que 10 à 15% des patientes en âge de procréer auront une grossesse après avoir été traitées auparavant pour un cancer du sein<sup>(4,5)</sup>.

Les questions soulevées par la survenue ou la planification d'une grossesse après un cancer du sein sont nombreuses et complexes. L'objectif de cet article est

donc de réaliser un point des connaissances sur la thématique de la grossesse chez les patientes ayant été auparavant traitées pour un cancer du sein, aussi bien en termes de fertilité future, de récurrence et de pronostic de la maladie cancéreuse, qu'en termes de connaissance sur le délai minimal avant une prochaine grossesse, l'allaitement ou le devenir des enfants issus de ces grossesses.

### Fonction ovarienne et fertilité des patientes traitées pour un cancer du sein

Lors de la découverte d'un cancer invasif du sein chez des femmes en âge de procréer, le traitement qui est mis en place est volontiers multimodal (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), et peut altérer la fertilité des patientes qui en bénéficient.

> **Concernant le traitement chirurgical**, qu'il soit conservateur ou radical, il n'y a pas de donnée dans la littérature qui retrouve un rôle négatif de ce

dernier sur la fertilité ultérieure<sup>(6)</sup>. Ceci est expliqué par le fait qu'une intervention supra-diaphragmatique n'a pas de répercussion sur la vascularisation des annexes (vascularisation d'origine rétropéritonéale), et ainsi pas d'impact sur la fertilité.

> **Concernant la radiothérapie adjuvante**, de la même manière que la chimiothérapie, elle présente des effets secondaires sur la fertilité qui sont âge- et dose-dépendants. Cependant, le fait que le champ d'irradiation dans les cancers du sein ne concerne aucune- ment la région pelvienne, il y a fort à penser que les répercussions sur la fonction ovarienne sont négligeables voire inexistantes<sup>6</sup>. En effet, même lors d'irradiations pelviennes directes jusqu'à 5 Gy, la fonction ovarienne est respectée<sup>(7,8)</sup>.

> **Concernant la chimiothérapie** : depuis les années 70, la chimiothérapie s'est révélée être une pierre angulaire du traitement du cancer du sein, en aboutissant à une amélioration nette de la survie des patientes traitées<sup>(9)</sup>. Cette toxicité recherchée sur les cellules cancéreuses s'associe de manière inexo-



nable à une toxicité sur les tissus sains, y compris les cellules germinales qui partagent certaines caractéristiques fonctionnelles, et cytologiques avec les cellules cancéreuses. De plus, les drogues utilisées vont atteindre indifféremment les cellules de la granulosa et les cellules thécales, mais aussi les ovocytes, ayant pour conséquence une diminution prématurée de la réserve ovarienne et une ménopause précoce<sup>(10)</sup>. La toxicité ovarienne peut se présenter de deux façons : apparition d'une aménorrhée transitoire (qui peut durer plusieurs mois et dans certains cas plus d'une année), ou survenue d'une aménorrhée définitive.

Cette toxicité ovarienne est difficilement prévisible car elle est dépendante de plusieurs facteurs que sont l'âge de la patiente au moment du traitement, les drogues et les doses utilisées, ainsi que la durée du traitement<sup>(10-13)</sup>.

L'âge de la patiente étant un facteur déterminant : à titre d'exemple, pour le cyclophosphamide, drogue majeure du traitement du cancer du sein, il a été montré que la dose cumulée nécessaire pour induire une aménorrhée à une femme de 40 ans correspondait à un quart de la dose nécessaire pour une femme de 20 ans<sup>(14)</sup>.

Si l'on prend l'exemple de l'association la plus utilisée en France, 5-fluorouracil, épirubicine, cyclophosphamide (FEC), la réserve ovarienne est effondrée dans 10 à 25% des cas des patientes de moins de 40 ans, alors que celle-ci est atteinte dans 80 à 90% des cas chez les femmes de plus de 40 ans<sup>(15)</sup>.

Dès lors, au vu des données de la littérature, le seuil critique de l'âge des patientes concernant la fonction ovarienne se situerait aux environs de 35 à 40 ans.

La fertilité ultérieure des patientes ayant un cancer du sein va également dépendre des agents anticancéreux qu'elles vont recevoir, des doses utilisées et de la durée des traitements.

En effet, chaque médicament anticancéreux n'a pas le même spectre de toxicité gonadique.

Pour le FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide), les données sur la fertilité sont très différentes en fonction de chaque drogue utilisée.

Pour le 5-fluorouracile, il semble que ses conséquences sur la fertilité soient minimales et plutôt rassurantes<sup>(16)</sup>. Pour l'épirubicine, le profil de toxicité sur la fonction ovarienne semble favorable<sup>(17)</sup>. Enfin, pour le cyclophosphamide, il a été clairement démontré que la toxicité gonadique est majeure<sup>(16,18)</sup>.

En ce qui concerne les autres chimiothérapies utilisées dans le cancer du sein, les associations à base de taxanes (paclitaxel et docetaxel confondus) semblent avoir des répercussions plus importantes sur la fertilité comparées aux associations de type FEC, 30 à 60% de taux d'aménorrhée contre 10 à 30% respectivement<sup>(1)</sup>.

Concernant les thérapies ciblées de type anti-Her2 (trastuzumab), il n'y a pas de donnée sur ses répercussions potentielles sur la fertilité<sup>(1,6)</sup>.

Le dernier facteur conditionnant la perte de la réserve ovarienne réside dans la durée du traitement employé (et la dose ainsi cumulée). Plus la dose cumulée est importante, plus la fonction ovarienne est atteinte<sup>(6)</sup>. A titre d'exemple, pour une dose unique de cyclophosphamide, le taux d'aménorrhées induites atteint 10%, alors qu'après 12 mois de traitement 60% des femmes présentent ce tableau<sup>(10)</sup>.

**> En ce qui concerne les traitements hormonaux de type tamoxifène,** les données de la littérature sont plutôt en faveur d'un très bon profil de toxicité gonadique<sup>(13)</sup> lorsqu'il est utilisé seul, et son utilisation doit être favorisée (moyennant une indication médicale bien établie). Il est cependant à noter que le tamoxifène est tératogène chez l'animal, et son utilisation doit être systématiquement associée à une contraception efficace.

Pour conclure ce chapitre, il apparaît assez évident que pour une jeune patiente présentant un cancer du sein et désireuse potentiellement d'une future grossesse, le choix des chimiothérapies s'avère capital. Le praticien devra donc opter pour les molécules présentant le meilleur ratio « efficacité / risque d'infertilité » en fonction des données disponibles dans la littérature.

Compte tenu des troubles futurs de fertilité que risquent des patientes jeunes atteintes de cancer du sein, il est à noter que le praticien a à sa disposition des méthodes de préservation de la fertilité.

La Fécondation *In Vitro* (FIV) avec congélation d'embryons est la technique la plus employée actuellement<sup>(1)</sup>. Elle nécessite au préalable une stimulation ovarienne qui sera réalisée après le traitement chirurgical mais avant l'administration de la chimiothérapie. Cette stimulation ovarienne pose le problème des taux d'œstradiol qui peuvent atteindre des valeurs importantes, faisant courir le risque d'une croissance tumorale. Plusieurs protocoles ont été étudiés afin de diminuer ces taux d'œstradiol, en utilisant du tamoxifène ou du létrozole (hors AMM), mais les résultats restent discutables et d'autres études sont nécessaires afin de conclure à leur parfaite innocuité<sup>(1)</sup>.

La congélation d'ovocyte est aussi une technique intéressante, nécessitant également une stimulation ovarienne et générant le même type de problème que la FIV. Le taux de succès (grossesses vivantes) semble proche de 2% par ovocyte décongelé<sup>(19)</sup>.

La congélation de cortex ovarien est une technique également séduisante (moins d'une dizaine de naissances vivantes publiées), mais des données complémentaires restent de mise afin de mieux évaluer cette technique très récente.



## Influence de la grossesse après cancer du sein sur le pronostic de la maladie cancéreuse

Pour mémoire, les œstrogènes jouent un rôle très important dans la carcinogénèse, et l'on assiste lors de la grossesse à une augmentation considérable de leurs taux plasmatiques. Dès lors il était, et il est toujours légitime de se poser la question du rôle potentiel d'une grossesse sur le risque de récurrence du cancer du sein et donc, du pronostic de ce dernier.

Jusqu'à la fin des années 60, le problème des grossesses après cancer du sein se posait de façon tout à fait anecdotique, jusqu'à la publication de Peters et coll. en 1968 où ils suggéraient que la survenue d'une grossesse pourrait être bénéfique en termes de survie des patientes<sup>(20)</sup>. À la suite de cette publication qui présentait malgré tout des biais notables, le nombre de grossesses après cancer du sein a considérablement augmenté.

Les données disponibles dans la littérature sont en grande majorité rétrospectives et leurs conclusions contradictoires. Cependant si l'on s'intéresse aux publications les plus importantes et les plus récentes, les résultats sont plutôt rassurants.

En effet, la plupart des études semblent montrer une absence de sur-risque, voire même un bénéfice à entamer une grossesse après un cancer, avec des survies à 5 ans plus importantes comparées aux patientes sans antécédent de cancer<sup>(21-28)</sup>.

Les principales méta-analyses quant à elles confirment, soit un bénéfice en termes de survie chez les patientes enceintes après un cancer du sein, soit une absence de bénéfice significatif<sup>(29,30)</sup>. Il faut rappeler que la plupart de ces études présentent non seulement des biais dus au caractère rétrospectif des analyses, mais aussi d'autres biais qui consistent à uniquement autoriser les

patientes ayant les cancers de meilleur pronostic à avoir une grossesse (*healthy mother effect*)<sup>(28)</sup>. Tout ceci peut certes rendre l'interprétation des données délicate, cependant la plupart des publications semblent aller au moins dans le sens d'une non-aggravation du pronostic, voire une amélioration de ce dernier.

Face à ces données, il devient légitime de ne pas décourager une patiente désireuse d'une grossesse après un cancer du sein, sans pour autant l'encourager tant que des études prospectives de large envergure ne soit publiées.

## Délai avant une grossesse ultérieure

Le délai entre la fin du traitement du cancer du sein et la survenue d'une grossesse ne semble pas influencer le pronostic de la maladie cancéreuse<sup>(20,27)</sup>. Cependant, il faut noter que chez les patientes présentant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux négatifs (RH-), 95% des récurrences avaient lieu dans les 5 ans<sup>(31)</sup>. Pour les patientes avec une tumeur présentant des récepteurs hormonaux positifs (RH+), seulement 50% des récurrences avaient lieu dans les 5 ans, et 50% ont lieu après. Ceci rend difficile le conseil de ces patientes, chez qui le traitement par tamoxifène doit être réalisé pendant 5 ans, sous peine d'accentuer le risque de récurrence.

Compte tenu de ces résultats, il semble légitime de proposer un délai de 2 à 3 ans avant la grossesse pour les patientes RH-<sup>(31)</sup>, et plutôt 5 ans pour les patientes sous tamoxifène. Cependant, il est possible d'autoriser l'arrêt du tamoxifène et la mise en route d'une grossesse avant 5 ans (2-3 ans), mais une information loyale (perte de la moitié des bénéfices du tamoxifène) doit être délivrée à la patiente. De même, cette décision doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire.

## Bilan à réaliser lors de la planification de la grossesse

### Suivi de la grossesse

Avant de débiter une grossesse, on proposera à la patiente un bilan complet d'extension du cancer. Celui-ci comporte sur le plan local un examen clinique par palpation des seins, une mammographie, une échographie mammaire associée ou non à une imagerie par résonance magnétique mammaire<sup>(1)</sup>. Sur le plan général à distance, une échographie hépatique, une radiographie de thorax, ou bien un scanner thoraco-abdomino-pelvien pourront être réalisés, voire un PET-scan<sup>(1)</sup>.

Il est à noter qu'un bilan post-chimiothérapie est très utile, notamment pour les patientes ayant bénéficié auparavant d'une combinaison de chimiothérapies à base d'anthracyclines ou d'une radiothérapie externe. Une échographie cardiaque avec évaluation de la fonction du ventricule gauche est donc systématique compte tenu du risque d'insuffisance cardiaque en relation avec la grossesse<sup>(1)</sup>.

## Surveillance pendant la grossesse

La surveillance pendant la grossesse est assez simple mais stricte, puisqu'elle consiste en des examens réguliers des seins par palpation mammaire. En effet, les taux d'œstrogènes augmentant de manière importante pendant la grossesse, une récurrence tumorale mammaire peut croître de manière considérable dans un laps de temps court. Sur le plan paraclinique, aucun examen ne semble indispensable, sauf dans le cas où une anomalie serait détectée à l'examen clinique<sup>(1)</sup>.

Il n'y a *a priori* pas de nécessité de réaliser un caryotype fœtal malgré les antécédents de chimiothérapie administrée à la mère<sup>(32,33)</sup>. D'autres auteurs

n'écarter pas l'éventualité de dommages chromosomiques malgré des résultats pourtant rassurants<sup>(34)</sup>.

## Allaitement

Après mastectomie totale, l'allaitement reste possible avec le sein controlatéral<sup>(24)</sup>. Après un traitement chirurgical conservateur suivi d'une radiothérapie externe, le sein n'est plus fonctionnel en règle générale<sup>(35,36)</sup>. Si un traitement chirurgical conservateur a été réalisé et que le sein controlatéral a bénéficié d'une plastie de symétrisation, l'allaitement maternel est déconseillé car il y a un risque d'altération du résultat esthétique<sup>(37)</sup>.

Pour les patientes qui désirent allaiter, il est judicieux de leur conseiller de raccourcir la durée de l'allaitement afin de remettre en place un suivi sénologique adapté dans les plus brefs délais<sup>(1)</sup>.

## Devenir des enfants

Les données disponibles dans la littérature, bien que contradictoires, semblent malgré tout rassurantes. Dalberg et coll. rapportaient des résultats rassurants pour la plupart des enfants, mais ils trouvaient cependant que ces patientes présentent un sur-risque d'accouchement par césarienne, d'accouchement prématuré avant 32 semaines d'aménorrhée (odds ratio : 3.2), de petit poids de naissance inférieur à 1500 grammes (odds ratio : 2.9) et une tendance statistique à un nombre de malformations augmenté (odds ratio : 2.1)<sup>(38)</sup>.

D'autres articles confirment ces tendances à un accouchement prématuré ou à un petit poids de naissance<sup>(39,40)</sup>. D'autres auteurs se veulent plus rassurants en étudiant le devenir de 216 enfants nés de mère ayant pour antécédent un cancer du sein, à partir de l'analyse d'un registre avec contrôles. Comparés à 33 443 enfants « témoins », ils ne retrouvaient pas de différence aussi bien sur le terme d'accouchement, de poids de naissance, de malformations<sup>(41)</sup>. Aucune différence ne fut trouvée malgré une stratification sur le traitement reçu par la mère.

Le praticien devra donc réserver à ces patientes une surveillance potentiellement plus serrée compte tenu de ces données certes rassurantes, mais qui restent pour le moment contradictoires et encore mal étayées scientifiquement.

## Conclusion

La planification d'une grossesse chez des patientes aux antécédents de cancer du sein n'est plus une situation exceptionnelle.

La chimiothérapie pose des problèmes de fertilité future dont les facteurs de risque sont bien établis et pour certains contrôlables. Chez les patientes qui présentent une altération irréversible de leur fonction ovarienne, des techniques de préservation de la fertilité existent et sont accessibles de nos jours. Concernant le pronostic du cancer lors des grossesses ultérieures, à la lumière de la littérature, les données semblent rassurantes, sans effet notable sur le pronostic de la maladie cancéreuse.

Le suivi gynéco-obstétrical de ces patientes doit être serré compte tenu

du risque potentiel de récurrence, et des risques de prématurité et de petits poids de naissance.

La grossesse après un cancer du sein est donc possible mais elle nécessite que les patientes soient clairement informées des tenants et aboutissants de la situation (fertilité, pronostic de la maladie cancéreuse, planification et suivi de la grossesse, devenir des nouveaux-nés). Le suivi de ces patientes devra se faire dans un contexte multidisciplinaire afin de leur apporter l'information la plus claire sur les différentes étapes que représentent une grossesse, *a fortiori* après un cancer du sein. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Que retenir

Grossesse après cancer du sein :

- Situation de plus en plus fréquente
- Information claire de la patiente
- Fertilité mise en jeu, dépendante de facteurs de risque connus
- Possibilité de protocole de préservation de la fertilité
- Pas de sur-risque évident de récurrence lors d'une grossesse
- Délai entre traitement du cancer et future grossesse à respecter
- Bilan d'extension avant la grossesse
- Suivi spécialisé multidisciplinaire
- Allaitement non contre-indiqué
- Devenir des enfants plutôt rassurant

## RÉFÉRENCES

- 1- Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloue S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2010;19:e47-55.
- 2- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
- 3- Mir O, Berveiller P, Robert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-13.
- 4- Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465-9.
- 5- Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131-40.
- 6- Anchan RM, Ginsburg ES. Fertility concerns and preservation in younger women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 7- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738-44.
- 8- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-18.
- 9- Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10.
- 10- Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466-72.
- 11- Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;52:988-93.
- 12- Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44-51.
- 13- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
- 14- McCarthy NJ. Care of the breast cancer survivor: increased survival rates present a new set of challenges. *Postgrad Med* 2004;116:39-40,42,45-6.
- 15- Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer* 2006;6:886-93.
- 16- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403-9.
- 17- Zekri JM, El-Helw LM, Purohit OP, Hatton MQ, Coleman RE. Epirubicin/vinorelbine adjuvant chemotherapy in young women with breast cancer is associated with preservation of menstrual function. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:513-6.
- 18- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
- 19- Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13:591-605.
- 20- Peters MV. The effect of pregnancy in the breast cancer. Prognostic factors in breast cancer. Ed Forrest and Kunkler, London 1968:65-80.
- 21- Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast* 2009;18:345-50.
- 22- Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970;171:429-33.
- 23- Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-5.
- 24- Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;74:185-7.
- 25- Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319-22.
- 26- von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-4.
- 27- Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131-40.
- 28- Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818-23.
- 29- Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy after breast cancer. *Cancer Control* 1999;6:272-6.
- 30- Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Review: Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:736-41.
- 31- Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301-4.
- 32- Mathelin C, Gairard B, Brettes JP, Renaud R. Fécondité et gestation après cancer du sein. XVes Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 1994:295-316.
- 33- Joye N, Marmod D, Taillemite JL. Grossesse après chimiothérapie et/ou radiothérapie. *Reprod Hum et Horm* 1989;2:27-31.
- 34- Willemsse PH, van der Sijde R, Sleijfer DT. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1990;36:281-4.
- 35- Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-3.
- 36- Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994;73:2175-80.
- 37- Brzozowski D, Niessen M, Evans HB, Hurst LN. Breast-feeding after inferior pedicle reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:530-4.
- 38- Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e336.
- 39- Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilbert WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1504-12.
- 40- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:781-7.
- 41- Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:142-6.