Bimestriel
Mars 2020

réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

n° 202

Endométriose, stress oxydant et intérêt de la micronutrition

Prise en charge des patientes infertiles obèses

Préservation de la fertilité et cancers pelviens

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

Ménopause et troubles génito-urinaires

réalités
EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr J. Belaisch-Allart, Pr P. Bernard, Pr Y. Dumez, Pr R. Frydman, Pr B. Hedon, Pr J.-N. Hugues, Pr B. Jacquetin, Pr P. Madelenat, Pr L. Mandelbrot, Pr G. Mellier, Pr J. Milliez, Pr X. Monrozies, Pr J.-F. Oury, Pr I. Nisand, Pr L. Piana, Pr D. Querleu, Dr P. Von Théobald

COMITÉ DE LECTURE

Dr N. Bricout, Dr Ph. Descamps, Pr B. Deval, Dr O. Feraud, Dr J.-N. Guglielmina, Dr J. Jacob, Dr D. Luton, Dr O. Jourdain, Dr O. Multon, Dr M.-H. Poissonnier, Pr C. Quereux, Dr F. Reyal, Dr J. Salvat

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 0147006714, Fax: 0147006999
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1er trimestre 2020

Sommaire

Mars 2020
n° 202

Ménopause

3 **Ménopause et troubles génito-urinaires**
C. Delcour

Endométriose

8 **Endométriose, stress oxydant et intérêt de la micronutrition**
M.-A. Pierobon

Cancérologie

12 **Préservation de la fertilité et cancers pelviens**
M. Koskas

IST

17 **Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?**
M.-A. Dommergues

Fertilité

23 **Prise en charge des patientes infertiles obèses**
M. Duquesnoy, Z. Farah, S. Dubreuil, N. Sermondade, L. Selleret, J. Nizard, C. Ciangura, A. Bachelot

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Ménopause

Ménopause et troubles génito-urinaires

RÉSUMÉ : Le syndrome génito-urinaire a été redéfini lors du consensus international de 2013. Il correspond à un ensemble de symptômes et de signes physiques génitaux, sexuels et urinaires secondaires à la carence en estrogènes et autres stéroïdes sexuels au moment de la ménopause. Contrairement aux bouffées de chaleur, le syndrome génito-urinaire a tendance à s'aggraver avec le temps, il est donc indispensable de savoir le dépister et le traiter, d'autant plus que la durée de la vie s'allonge et que ce sujet reste tabou. Cet article a pour objectif de revenir sur les données épidémiologiques et physiopathologiques du trouble génito-urinaire sans oublier les différents traitements disponibles pour y faire face.

C. DELCOUR
Service de Gynécologie-obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Épidémiologie

Depuis de nombreuses années, l'espérance de vie a tendance à augmenter. En France, en 2018, l'espérance de vie à la naissance des femmes est de 85,4 ans (données Insee publiées le 26/03/2019, https://www.insee.fr). On estime par ailleurs que la ménopause survient en moyenne entre 50 et 53 ans chez les femmes européennes [1], ce qui signifie qu'elle représente en moyenne une période de vie d'environ 30 à 35 ans.

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause, ou *Genitourinary syndrome* (GSM) selon le terme anglo-saxon défini lors du consensus de 2013 de la NAMS (*North American Menopause Society*) et l'ISSWSH (*International Society for the Study of Women's Sexual Health*) [2], est défini par un ensemble de symptômes génitaux et sexuels, mais également urinaires secondaires à la carence en estrogènes et/ou autre stéroïdes sexuels au moment de la ménopause.

S'il a été montré que les bouffées de chaleur ont tendance à s'améliorer sans traitement plus on s'éloigne du début de la ménopause, il n'en est pas de même pour les troubles génito-urinaires qui ont tendance à s'aggraver avec le temps [3].

On a ainsi observé que près de 45-63 % des femmes ménopausées souffrent de troubles génito-urinaires [4].

Le syndrome génito-urinaire est responsable d'une altération, parfois majeure, de la qualité de vie, comme rapporté par 50 à 80 % des femmes concernées dans la littérature [3, 4], et pourtant 70 % d'entre elles n'osent pas aborder le sujet avec leur médecin traitant ou leur gynécologue et jugent ce sujet sensible [4].

Il est donc indispensable de questionner les patientes sur la survenue de ces symptômes ainsi que sur leur retentissement, et de les informer de l'évolution attendue de ceux-ci.

Modifications de la sphère génito-urinaire secondaires à la carence en estrogènes

Au cours de la vie reproductive, différents tissus périnéaux acquièrent des récepteurs aux estrogènes (ERα et ERβ) : vagin, vulve, muscles du plancher pelvien, fascia, urètre et trigone vésical. Des récepteurs aux androgènes sont également présents dans un certain nombre de tissus de la sphère urogénitale : muqueuse, stroma, mus-

Ménopause

cle lisse et endothélium vasculaire [3]. Dans ces tissus, les estrogènes contrôlent différentes voies de signalisation cellulaire et jouent ainsi un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire. Ils sont également nécessaires pour les mécanismes de barrière et de défense contre les agents pathogènes.

Au moment de la ménopause, le nombre des récepteurs aux estrogènes et aux androgènes diminue, et le traitement hormonal va permettre une restauration partielle du nombre de récepteurs hormonaux. La conséquence principale de la carence en estrogènes est une diminution des fibres de collagène, une hyalinisation et une diminution de l'élastine, provoquant une diminution de l'élasticité tissulaire, un dysfonctionnement des cellules musculaires lisses et une augmentation du tissu conjonctif. Cette carence va également réduire les réseaux vasculaires nécessaires à la production des sécrétions vaginales [5].

Avec le temps, les quantités d'acide mucopolysaccharide et d'acide hyaluronique sont réduites dans les couches dermiques, et il existe une réorganisation des couches cellulaires vaginales avec une prédominance de cellules parabasales au détriment des cellules intermédiaires et superficielles. Cet amincissement de l'épithélium vaginal provoque une réduction du glycogène, entraînant une augmentation du pH vaginal (entre 5 et 7,5), une diminution des lactobacilles et une prédisposition aux vaginoses et autres infections vaginales [2].

La carence estrogénique va également provoquer des modifications du système urinaire (réduction de la pression de fermeture urétrale, réduction du seuil sensoriel dans la vessie, augmentation du risque d'infections urinaires), secondaires à l'amincissement de l'épithélium urinaire et l'affaiblissement des tissus environnants [5].

Diagnostic du syndrome génito-urinaire de la ménopause

Les différentes modifications anatomiques du pelvis et du tractus urinaire, secondaires à la déprivation hormonale, sont responsables d'un certain nombre de symptômes qu'il faudra rechercher lors de la consultation.

Le syndrome génito-urinaire est défini comme un ensemble de symptômes et de signes associés à une carence estrogénique, entraînant des modifications au niveau des grandes lèvres, du clitoris, du vestibule/introïtus, du vagin, de l'urètre et de la vessie. Le syndrome peut inclure les symptômes génitaux (sécheresse, brûlures, irritations…) mais aussi les symptômes sexuels (manque de lubrification, inconfort ou douleur…) et les symptômes urinaires (urgences, dysurie, infections urinaires répétées). Les femmes peuvent présenter tout ou partie des signes et symptômes qui sont par définition gênants et non expliqués par d'autres diagnostics différentiels [2].

On identifie ainsi de nombreux symptômes à chercher à l'interrogatoire et dont la fréquence et l'intensité varient selon les femmes : sécheresse vaginale, défaut de lubrification lors des rapports sexuels, inconfort ou douleurs pendant et en dehors des rapports sexuels, saignements post-coïtaux, diminution de la libido, du désir, anorgasmie, irritation, brûlures ou prurit vaginal ou vulvaire, dysurie, pollakiurie ou urgenturie (***tableau I***) [6].

L'examen clinique permet de compléter l'évaluation du syndrome génito-urinaire de manière objective en recherchant les différentes modifications anatomiques décrites plus haut et permet également d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels. Il faut ainsi chercher les signes suivants : diminution des leucorrhées, perte d'élasticité, diminution de taille voire disparition du relief des petites lèvres, pâleur ou érythème vulvaire ou vaginal, pétéchies, fragilité ou fissures visibles, diminution des reliefs vaginaux, prolapsus urétral, rétractation de l'introïtus, infections urinaires répétées (***tableau II***) [2].

Symptômes	Fréquence
Sécheresse vaginale/défaut de lubrification lors des rapports sexuels	87 %
Inconfort ou douleurs pendant et en dehors des rapports sexuels	67 %
Saignements post-coïtaux	16 %
Diminution de la libido, anorgasmie	ND
Irritation, brûlures ou prurit vaginal ou vulvaire	59 %
Dysurie	12 %
Pollakiurie ou urgenturie	40 %
ND : non déterminé Adapté de Portman *et al.* (2014) et Palacios *et al.* (2018)	

Tableau I : Fréquence des symptômes du syndrome génito-urinaire à chercher à l'interrogatoire.

Signes physiques
Diminution des leucorrhées
Perte d'élasticité
Diminution de taille voire disparition du relief des petites lèvres
Pâleur ou érythème vulvaire ou vaginal
Pétéchies
Fragilité ou fissures visibles
Disparition des reliefs vaginaux
Prolapsus urétral
Rétractation de l'introïtus
Infections urinaires répétées

Tableau II : Signes cliniques du syndrome génito-urinaire.

Chaque femme aura une présentation différente et chacun des symptômes aura un impact plus ou moins important sur sa qualité de vie. Il peut ainsi être utile de classer chacun de ces symptômes en 4 catégories : absent, minime, modéré et sévère [5].

Traitements du syndrome génito-urinaire

Le syndrome génito-urinaire ayant tendance à s'aggraver avec le temps, il est recommandé de débuter un traitement efficace précocement, c'est-à-dire dès le début des symptômes et avant que ceux-ci ne deviennent sévères. Il existe pour cela différents traitements dont certains pourront être poursuivis sur le long terme sans restriction de durée, en fonction de la gêne présentée par chaque femme. Parmi les traitements disponibles, on distingue plusieurs grandes classes : les règles hygiéno-diététiques, les traitements locaux hormonaux et non hormonaux ainsi que les traitements généraux (traitement hormonal de la ménopause) (***tableau III***).

1. Règles hygiéno-diététiques

Certaines règles "hygiéno-diététiques" peuvent améliorer les symptômes sexuels secondaires à la carence en estrogènes. Les rapports sexuels réguliers et non douloureux sont en effet bénéfiques pour le maintien de l'élasticité vaginale et la lubrification vaginale. Ils permettent également d'améliorer la circulation vaginale et les stéroïdes sexuels, les prostaglandines ainsi que les acides gras essentiels contenus dans le fluide séminal sont favorables au maintien des tissus vaginaux. L'utilisation de vibrateur permet également d'obtenir des résultats sur l'élasticité vaginale pour les femmes qui n'ont pas de partenaire. Enfin, l'accompagnement psychologique et la réduction du stress sont également des facteurs bénéfiques, notamment pour les symptômes non organiques pouvant être associés à la sécheresse vaginale.

2. Traitements locaux

- ***Non hormonaux***

– les lubrifiants sont des traitements locaux à base d'eau, de silicone ou d'huile. Ils sont utiles pour améliorer le confort, notamment pendant les rapports sexuels. En revanche, leur courte durée d'action ne permet pas d'obtenir d'amélioration du syndrome génito-urinaire sur le long terme ;
– les hydratants vaginaux, quant à eux, ont pour objectif d'améliorer l'hydratation et la trophicité vaginale. Ils sont utilisés en général quotidiennement ou 2 à 3 fois par semaine, plus ou moins associés aux lubrifiants pendant les rapports sexuels. Ils ont pour objectif de diminuer la sécheresse et de réduire le pH vaginal [7]. Il est également possible de prescrire des crèmes ou ovules à base d'acide hyaluronique en préventif ou curatif de lésion érosive liée ou non aux rapports sexuels.

Ces deux types de traitements non hormonaux sont d'une efficacité limitée et sont plutôt réservés aux femmes présentant un syndrome génito-urinaire minime ou modéré. Ces traitements peuvent être utilisés sans limitation de durée chez les femmes qui en ont besoin.

- ***Hormonaux***

Le traitement hormonal local est le traitement de choix pour les femmes qui ne répondent pas aux autres traitements non hormonaux, car il présente moins d'effets indésirables que le traitement hormonal de la ménopause (THM) par voie systémique. De plus, les femmes traitées par THM sont parfois insuffisamment soulagées de leur symptômes génito-urinaires et un traitement local est souvent nécessaire en supplément.

Les traitements par estrogènes locaux présentent une action principalement locale et le passage systémique est très faible. Ainsi, il est souvent possible de proposer ce traitement aux femmes à risque, notamment celles avec un antécédent de cancer hormonodépendant, après échec des thérapies non hormonales et après accord de l'oncologue [8].

Le traitement estrogénique local se présente globalement sous 2 formes : crèmes et ovules/comprimés intra-vaginaux. Le choix de l'une ou l'autre des formes dépend de la préférence de la patiente ainsi que des symptômes prédominants. Ils sont en général utilisés en application locale 2 à 3 fois par semaine et peuvent être associés aux traitements locaux non hormonaux.

Types de traitements	Exemples	Utilisations
Lubrifiants	Yes, Sensilube…	À la demande lors des rapports sexuels
Hydratants vaginaux	Replens, Mucogyne, Cicatridine (crème, ovule),…	Utilisation quotidienne ou ponctuelle selon le besoin
Traitements hormonaux locaux	Gydrelle, Physiogine, Trophicrème, Florgynal, Trophigil, Colpotrophine, …	Ovules, crèmes ou comprimés : 2 à 3 applications par semaine
	DHEA : Intrarosa	1 ovule par jour
Xylocaïne	Xylocaïne gel 2 %	1 application locale lors des rapports
Laser fractionnés	Yag, CO_2,…	1 à 3 séances espacées d'environ 4 à 6 semaines
Injection d'acide hyaluronique	Desirial	1 injection tous les 8-12 mois

Tableau III : Différents traitements du syndrome génito-urinaire.

Ménopause

POINTS **FORTS**

- 50 à 80 % des femmes se plaignent de syndromes génito-urinaires altérant leur qualité de vie et pourtant 70 % d'entre elles n'osent pas aborder le sujet avec leur médecin : il est donc indispensable d'aborder systématiquement le sujet avec nos patientes.
- La carence en estrogènes est responsable de modifications locales de la région vulvo-vaginale : amincissement de l'épithélium vaginal et fragilité muqueuse, augmentation du pH vaginal avec augmentation du risque de vaginose. Elle est également à l'origine de modifications de l'épithélium urinaire responsables entre autres d'une augmentation du risque de cystites.
- Chaque femme présente un cortège de symptômes différents : urinaires, vaginaux ou sexuels. Il est important de questionner la femme sur chacun de ces symptômes car le sujet est rarement abordé spontanément par celle-ci. L'importance des symptômes peut ensuite être classée en plusieurs catégories : absent, minime, modéré ou sévère. Cette classification permet de cibler les symptômes "prioritaires" de la prise en charge.
- De nombreux traitements sont disponibles pour soulager le syndrome génito-urinaire : hormonaux, non hormonaux, locaux, généraux, etc. Et il y a très peu de restrictions quant à leur utilisation. Il existe nécessairement une solution adaptée à chaque femme et il n'est donc pas admissible que ces symptômes soient négligés.

Quelle que soit la forme utilisée, ces traitements sont efficaces sur les troubles génito-urinaires avec un délai d'action variable selon les femmes, de quelques semaines en moyenne jusqu'à 12 semaines d'utilisation parfois. L'ajout de progestérone n'est pas nécessaire dans cette situation puisque le passage systémique est faible et que ces traitements n'ont pas montré d'impact sur l'endomètre. Les traitements hormonaux locaux peuvent également être poursuivis au long cours sans restriction.

Plus récemment, sont apparus sur le marché français les ovules contenant la dehydroepiandrostenedione (DHEA). La DHEA est une prohormone en amont de la testostérone et de l'estradiol sur la voie de biosynthèse des androgènes. L'effet bénéfique de ce traitement repose sur la conversion locale de la DHEA en androgènes et en estradiol. Les études récentes ont démontré une efficacité de ce traitement sur les troubles génito-urinaires, et les données de sécurité concernant le risque de cancer du sein ou de l'endomètre, ou le risque thromboembolique sont rassurants [9, 10]. Cependant, il n'existe pas d'études sur le très long terme permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce médicament pour une utilisation au long cours.

- ***Autres traitements locaux***

Parmi les autres thérapeutiques locales proposées en France, le laser fractionné permettrait une augmentation de la teneur locale en collagène, une réactivation de la vascularisation locale et un épaississement des muqueuses [11]. Cependant, ce traitement n'a pas été étudié sur de larges populations de patientes pour le traitement des symptômes génito-urinaires et son utilisation n'est pas indiquée en première intention par les recommandations internationales [12].

Il en est de même pour les injections locales d'acide hyaluronique qui peuvent être utilisées dans certaines situations mais ne sont pas recommandées en première intention du fait du manque de données [13].

Enfin, pour les femmes présentant des douleurs très invalidantes pendant les rapports sexuels, il est possible de proposer un anesthésiant local à base de xylocaïne pour soulager celles-ci. Cependant, ce traitement d'appoint ne représente pas un traitement de la sécheresse vaginale en tant que tel.

3. Traitements généraux : le traitement hormonal de la ménopause

En l'absence de contre-indications, le traitement hormonal de la ménopause (THM) reste le traitement le plus efficace du syndrome génito-urinaire [15]. En cas d'efficacité incomplète, il peut également être associé aux traitements locaux hormonaux ou non hormonaux. L'efficacité du THM est équivalente aux traitements hormonaux locaux pour la majorité des symptômes du syndrome génito-urinaire. En revanche, il faut noter que certaines études ont montré une aggravation de l'incontinence urinaire avec l'hormonothérapie par voie orale, contrairement à la voie locale [14]. Les modalités de prescription et les contre-indications du THM ne seront pas traitées ici.

Conclusion

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause est fréquent et invalidant, entraînant une altération de la qualité de vie chez de nombreuses femmes. Pour autant, ce sujet reste tabou et il est indispensable de savoir le dépister chez

toutes les femmes en consultation. De nombreuses thérapeutiques existent pour le syndrome génito-urinaire de la ménopause, si bien qu'il n'est pas admissible aujourd'hui que ces symptômes soient négligés (***tableau III***).

BIBLIOGRAPHIE

1. Palacios S, Henderson VW, Siseles N *et al.* Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*, 2010;13:419-428.
2. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*, 2014;21:1063-1068.
3. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2013;20:888-902.
4. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: Results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*, 2010;67:233-238.
5. Nappi RE, Martini E, Cucinella L *et al.* Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol*, 2019;10.
6. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N *et al.* The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric,* 2018;21:286-291.
7. Palacios S, Combalia J, Emsellem C *et al.* Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reproductive Health*, 2019:205336911986634.
8. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA *et al.* Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*, 2018;25:596-608.
9. Labrie F, Archer DF, Martel C *et al.* Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause: *Menopause*, 2017;24:1246-1256.
10. Simon JA, Goldstein I, Kim NN *et al.* The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*, 2018;25:837-847.
11. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*, 2017;99:10-15.
12. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clin Proc*, 2017;92:1842-1849.
13. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y *et al.* Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause*, 2018;25:1124-1130.
14. Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas*, 2016;86:53-58.
15. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2018;25:1362-1387.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Colpotrophine crème

Le laboratoire Theramex annonce la remise à disposition de Colpotrophine crème.

Les prescriptions du produit sont possibles depuis janvier 2020. Colpotrophine crème est disponible à la commande pour les pharmaciens depuis janvier 2020.

Colpotrophine crème est indiquée dans le traitement symptomatique de l'atrophie vulvo-vaginale liée à une déficience en estrogènes chez la femme en post-ménopause.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Theramex

Endométriose

Endométriose, stress oxydant et intérêt de la micronutrition

RÉSUMÉ : Le stress oxydant apparaît quand notre organisme ne peut plus corriger les conséquences délétères des oxydants. Les oxydants ERO (espèces réactives de l'oxygène), appelés aussi radicaux libres, et ERN (espèces réactives de l'azote) sont produits par notre organisme à partir de l'oxygène que nous respirons. Les antioxydants, qui concourent à maintenir l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants, appartiennent à la défense antioxydante (enzymes, protéines, substances telles que le glutathion, le zinc, etc.). Un stress oxydant apparaît lorsque le déséquilibre s'installe.
Dans l'endométriose, la maladie est responsable de l'apparition d'un stress oxydant entretenu par le stress psychosocial, le travail et l'environnement. Les traitements et la micronutrition pourraient contribuer à faire régresser la maladie.

M.-A. PIEROBON
Cabinet de Gynécologie, PARIS.

L'endométriose est une maladie complexe, multifactorielle, chronique, inflammatoire, en lien avec des mutations génétiques, dépendante des hormones, des différents types de stress et de facteurs environnementaux. La maladie est dite "incurable", ce qui signifie que les cellules endométriosiques ne veulent pas mourir. En fait, l'endométriose désactive les gènes suppresseurs de tumeur et les cellules tueuses (*Natural killer*) qui pourraient la "détruire" ! C'est un des paradoxes de cette maladie. Le stress oxydant oxyde les cellules et, dans le cas de l'endométriose, les empêche aussi de mourir.

Le stress oxydant

L'oxygène que nous respirons pour vivre dès notre naissance génère des espèces réactives à l'oxygène appelées radicaux libres : ce sont les ERO. La production de ces radicaux libres ne constitue pas une situation de stress pathologique mais, du fait de leur agressivité, ils peuvent être délétères en altérant certains lipides structurels et fonctionnels, des sucres, des protéines et de l'ADN [1]. Ils sont néanmoins essentiels dans la lutte antimicrobienne, participent au déclenchement de l'apoptose des cellules cancéreuses et exercent un rôle majeur dans la modulation génique.

À l'état physiologique, il existe un équilibre entre les oxydants et les antioxydants. Un stress oxydant va survenir lorsque la production de radicaux libres dépasse les capacités de notre organisme à juguler leurs effets toxiques, en particulier lors d'une insuffisance ou d'une faillite des antioxydants.

Les radicaux libres sont issus du transfert d'électrons, du métabolisme cellulaire, de l'inflammation, de l'immunité, de la lumière et des radiations ionisantes. S'il y a une oxydation des constituants de notre organisme, le système antioxydant répare sans arrêt, y compris la structure de l'ADN.

1. Équilibre entre oxydants et antioxydants

Le système de détoxification contre les ERO est constitué :
– des enzymes antioxydantes : les superoxydes dismutases, les peroxydases, les glutathion réductases et les catalases ;
– des vitamines A, E, C et des polyphénols ;

– des protéines thiols disulfures antioxydantes ;
– des protéines contenant des minéraux (fer, cuivre, zinc), en particulier les protéines thiols qui jouent un rôle essentiel dans le maintien d'une homéostasie redox ;
– du glutathion GSH, le plus puissant des antioxydants de l'organisme, le thiol intracellulaire majeur.

2. Neutralisation des radicaux libres

Le stress oxydant devient une situation "pathologique" dès que le système de régulation est submergé par les ERO. À côté des facteurs pro-oxydants connus comme le tabac, l'alcool, les rayons UV, le sport intensif, l'apnée du sommeil et certains traitements chroniques, on retrouve des toxiques environnementaux dont la place est de plus en plus importante. Il s'agit des métaux lourds, des pesticides, des polluants, des phtalates, du bisphénol A et de la dioxine.

D'autres facteurs ont été identifiés :
– la sédentarité ou la pratique inadaptée d'une activité sportive ;
– les maladies chroniques inflammatoires ;
– certains traitements pro-oxydants ;
– le stress psychosocial, en particulier le stress ancien et chronique.

Des travaux de recherche ont permis de montrer que les stress quotidiens sont davantage impliqués dans les fluctuations de la symptomatologie que les traumatismes majeurs et rares. Une étude sur le stress psychosocial a comparé 11 119 patients ayant eu un infarctus du myocarde à un nombre identique de patients indemnes de pathologie et a permis de définir 4 indices de stress (*Odds ratio* [OR]) [2] :
– OR de 2,14 : stress au travail ;
– OR de 2,12 : stress au domicile ;
– OR de 1,33 : stress financier ;
– OR de 1,48 : événements douloureux depuis 1 an.

La dépression est un facteur de risque de 1,55. L'influence des facteurs psychosociaux est considérable dans tous les domaines de la santé.

Le médiateur clé qui intègre toutes les réponses possibles au stress est la CRH (*Corticotropin-releasing hormone*). Le stress active l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien qui entraîne une production de glucocorticoïdes et de catécholamines. Ainsi, la réaction de décharge de catécholamines et de noradrénaline augmente la fréquence cardiaque, le débit sanguin, le tonus musculaire, la tension artérielle, et stoppe l'action de certaines glandes urogénitales ou digestives, engendrant des risques cardiovasculaires et viscéraux. On observe également des interactions entre CRH et hippocampe [3]. Les glucocorticoïdes pourraient être responsables de l'immunosuppression. La CRH est un médiateur des liens entre stress et immunité comme en témoignent les modifications immunitaires importantes au cours du stress. Enfin, le stress psychosocial engendre de la fatigue, du surmenage et un manque de sommeil qui font le lit du stress oxydant.

Stress oxydant dans l'endométriose

1. Interférences : inflammation, hormones, stress

L'endométriose est une maladie très inflammatoire, sous la dépendance des estrogènes et du stress. De nombreuses publications, telles celles de Gonzales-Ramos en 2012 [4] et de Matsuzaki en 2010, ont mis en évidence que l'endométriose est une maladie inflammatoire auto-entretenue qui se manifeste par des poussées soumises à des stress aigus et chroniques. Le rôle de l'environnement est également déterminant dans l'apparition et l'augmentation du nombre de cas.

L'environnement est à la source de bien des modifications [5] :

>>> Les phtalates, le bisphénol A et la dioxine ont une structure biochimique proche de celle des estrogènes et, en les mimant, ils activent la maladie. Ces substances exercent aussi une action sur les cycles menstruels et probablement sur les kystes ovariens. En effet, l'action des facteurs environnementaux pourrait être médiée par une modulation épigénétique de l'expression de certains gènes subissant une méthylation de l'ADN et aboutissant à une surproduction d'estrogènes. Les patientes atteintes d'endométriose évoluent généralement dans un environnement délétère, à savoir dans des mégapoles et des pays industrialisés où les perturbateurs endocriniens sont très présents.

>>> L'étude des facteurs alimentaires nutritionnels fait apparaître une augmentation des estrogènes dans la charcuterie et les viandes rouges.

Les perturbateurs endocriniens et la recherche d'anomalies épigénétiques sont très étudiés actuellement. En 2018, l'Inserm a, par exemple, montré que l'exposition prénatale de la souris au bisphénol A favorisait une pathologie ressemblant à l'endométriose. Des preuves existent de la régulation génétique et épigénétique de la maladie. La place longtemps exclusive de la génétique est en effet aujourd'hui partagée avec l'épigénétique en voyant les gènes s'adapter à de nouvelles situations.

Notre mode de vie, notre histoire personnelle, notre sentiment de bien-être ou de mal-être au travail, tout comme l'air que nous respirons interfèrent avec notre bagage génétique, celui-là même que nous transmettons. En 2018, dans son livre *La révolution épigénétique*, Joël de Rosnay montrait comment notre comportement agit sur nos gènes. Pour rappel, la génétique est l'étude des gènes et de leur rôle, l'épigénétique s'intéresse quant à elle à la façon dont ces gènes sont utilisés (ou pas) par une cellule. En un mot, le bagage génétique est le même mais pas la fonction.

Les histones sont des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN pour former

Endométriose

la structure de base de la chromatine. C'est le processus de méthylation qui va permettre soit de conserver des gènes, soit de les inhiber. L'épigénétique est le système régulateur fondamental.

2. Le rôle du stress oxydatif

Dans le cas d'une endométriose sévère et profonde, plusieurs études montrent une augmentation du stress oxydant majeur dans le liquide péritonéal des patientes [6]. À noter que si on bloque ce stress oxydatif, on empêche la prolifération des cellules endométriales. Des liens entre inflammation locale et stress oxydant ainsi qu'entre augmentation de la prolifération des cellules malades et stress oxydant ont également été mis en évidence.

Le stress oxydant apparaît lié au phénotype plus ou moins agressif de la maladie, en particulier dans l'endométriose profonde, et semble être un facteur d'inflammation.

Le stress oxydant est une nouvelle cible thérapeutique tout comme la réduction du stress psychosocial. Les cellules endométriales ectopiques et malades contiennent des protéines oxydées, signes de stress majeur (ce qui est intéressant pour un traitement). Des travaux ont évalué les effets des antioxydants pour diminuer la maladie. Dans des modèles murins, on observe moins d'implants et d'inflammation sous l'effet des antioxydants [7].

3. De quels moyens dispose-t-on pour étudier le stress oxydant ?

On peut évaluer le stress oxydant en mesurant au cours d'un bilan sanguin à jeun :
– le MDA, marqueur de l'oxydation des lipides (acides gras polyinsaturés) qui mesure l'athérome vasculaire ;
– les protéines thiols : seuls des taux bas ont une signification concernant le stress oxydant ;
– la glutathion peroxydase (GPx), le glutathion oxydé, le glutathion réduit, le glutathion, le zinc, le cuivre, éventuellement le sélénium, le bêta-carotène, la superoxydase dismutase (SOD).

Plus la maladie est sévère, plus le niveau de stress oxydant est élevé chez la patiente.

4. Comment lutter contre le stress oxydatif ?

Voici les aliments à privilégier pour lutter contre le stress oxydatif :
– aliments riches en vitamines C, E et A ;
– fruits rouges, prunes rouges, myrtilles, framboises, fraises, baies de goji bio, canneberge, grenade, figues, pommes mûres ;
– légumes verts (brocolis, épinards, cœurs d'artichaut), haricots rouges, fruits à coque, noisettes, pistaches, noix de pécan, amandes ;
– polyphénols, vin rouge, chocolat, thé vert, café, origan ;
– ne pas oublier les oméga-3 au coucher, utiles pour lutter contre l'inflammation, pour préserver les artères et la cognition (surtout en cas d'athérome dans les grandes artères).

Une activité sportive modérée mais constante doit être privilégiée, en sachant toutefois qu'une pratique sportive trop intense favorise la production de stress oxydatif.

5. Comment rééquilibrer le corps et lutter contre l'inflammation ?

Tout d'abord, il est essentiel de pratiquer un rééquilibrage alimentaire. Il faut éviter les aliments acides, le pain blanc, le gluten, le soja, l'excès de viandes rouges, le lait de vache, les grosses salades, le sucre. La correction de l'acidité des légumineuses, du vin blanc, avec des sels minéraux alcalins, est une priorité. Les graisses animales cuites sont à bannir.

Un traitement à base de plantes, de fruits, d'oligoéléments, de vitamines naturelles et de probiotiques peut être mis en place. On peut dès lors recourir aux compléments alimentaires et à la micronutrition.

Voici un exemple de complémentation pour traiter le stress oxydatif :
– polyphénols : resvératrol (fruits rouges, vin rouge de façon modérée), quercétine pour remonter le taux de glutathion ;
– N-acétyl cystéine (NAC), précurseur du glutathion ;
– GSH glutathion sublingual (en effet, seul le corps fabrique le glutathion mais il faut "l'aider" selon les dosages, durant 6 mois, et contrôler régulièrement) ;
– vitamines E, A, C (complémentation selon dosage) ;
– le zinc doit être pris pendant au moins 6 mois (15 mg/j) ;
– l'ajout de vitamines B9 et B12, non chimiques et contrôlées avant le bilan ;
– oméga-3 à raison de 2 le soir (en cas de signes de grande fatigue ajouter coenzyme Q10, 2 cp pendant 3 mois au moins) ;
– associer du thé vert, qui est très antioxydant, pour les jeunes femmes qui souffrent avec, dès le début, la curcumine.

Il est important de privilégier un bon sommeil et de veiller à réduire l'anxiété. Les effets sont rapides sur les douleurs et l'énergie.

La micronutrition, une source d'équilibre et de santé

Il s'agit d'une discipline scientifique qui a pour objectif d'analyser les déséquilibres alimentaires et les déficits en micronutriments. On attend de la micronutrition une relance métabolique pour rétablir l'équilibre et participer au bien-être et à la santé globale.

1. Intérêt de la micronutrition dans l'endométriose

Cette maladie si douloureuse incite à tenter de modifier les traitements classiques tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les dérivés morphiniques, les progestatifs (qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables inquiétants, notamment de méningiomes) qui s'accompagnent de nombreux effets indésirables.

POINTS **FORTS**

- L'endométriose est une maladie multifactorielle, chronique, inflammatoire, génétique, dépendante des estrogènes, de l'environnement et du stress (aigu et chronique).
- Le stress chronique, surtout au travail et dans la vie quotidienne, favorise l'apparition du stress oxydant.
- Le stress oxydant apparaît quand les radicaux libres sont présents en grand nombre et que l'organisme n'arrive pas à rétablir l'équilibre entre oxydants et antioxydants.

Lorsque la maladie est sévère, il est difficile d'arrêter rapidement les douleurs et les saignements. On peut proposer de la bromélaïne contenue dans la tige de l'ananas, le cassis, le framboisier en TM ou macérat pour leurs vertus anti-inflammatoires. Également, les composés minéraux alcalins retirant l'acidité de certains aliments, les antioxydants, la curcumine et les oméga-3 très anti-inflammatoires.

Certains produits de phytothérapie (rhodiola, passiflore, aubépine, valériane) permettent d'apaiser l'anxiété, généralement importante, et les troubles du sommeil. Associés à du magnésium (un oligoélément aux propriétés sédatives) et à du safran, ils permettent d'améliorer la plupart des symptômes. Leur coût reste cependant un inconvénient. On peut leur préférer un complexe apaisant pour réduire l'anxiété. L'homéopathie est très efficace dans cette indication pour un coût modeste. On peut apporter des antalgiques naturels, tels que le pycnogénol (écorce de pin maritime) et le PEA (palmitoyléthanolamide).

Dans un contexte d'endométriose, il est très important de vérifier l'état immunitaire de la patiente et de rechercher l'existence d'une grande fatigue. Il ne faut pas hésiter à proposer des produits naturels connus pour consolider l'immunité : huile de foie de requin, propolis, vitamine D, gelée royale, papaye fermentée, échinacée. Il est parfois indispensable de pratiquer une "détox" après 5 ans de prise de progestatifs, de fréquentes nausées, de prise de poids modérée. Des plantes biologiques à l'état pur sont alors souvent proposées : desmodium, chrysanthellum, thym, romarin mais aussi curcuma. Les apports alimentaires sont souvent faibles chez ces patientes, notamment viandes rouges et abats, si bien que les carences sont très importantes lors d'anémie. Il faut surveiller car un taux bas de vitamines B9 et B12 est responsable de fatigue et de pathologies à distance. Le recours aux produits naturels est observé car, en pharmacopée classique, les vitamines doivent être phosphorées pour être actives.

2. Les laboratoires de micronutrition privés

Ils ont pour la plupart entre 10 et 25 ans d'existence, d'expérience et de recherche.

Ces laboratoires, 2 en particulier, ont proposé en 2018 un complément alimentaire naturel à base de plantes :
– **Endomenat (laboratoires Copmed)**, de grande efficacité, antioxydant puissant, antalgique, régulateur du cycle (pycnogénol, thé vert, réglisse, myrobolan chébule, gattilier, achillée millefeuille, vitamines, minéraux) est très apprécié (4 cp par jour en continu) ;
– **Endométix (laboratoire Densmore)**, que je prescris moins, au profil antioxydant, anti-inflammatoire, antalgique (PEA, minéraux, vitamines, renouée du Japon, NAC), à raison de 2 cp en continu, est aussi d'une efficacité appréciée.

Avec les compléments naturels, dès le 3e mois, les douleurs, la digestion, les métrorragies s'endorment. La forme sévère, en revanche, relève de thérapeutiques plus lourdes et chimiques. La micronutrition proposée va agir sur le stress, le sommeil et l'inflammation (avec curcumine à forte dose, oméga-3) et les douleurs. La recherche est encore assez délaissée, et ce depuis très longtemps, il faut espérer que les travaux mis en place en 2019 par Agnès Buzyn, alors ministre de la Santé, auprès de l'Inserm apporteront vite des solutions.

Pour finir, il est important que la patiente se prenne également en charge elle-même afin de devenir son propre soignant, en s'accordant beaucoup d'attentions et de soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cillard J. Physiopathologie du stress oxydant. Acadpharm, 2011. https://www.acadpharm.org/dos_public/J.Cillard_23_03_11.pdf
2. Rosengren A *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:953-962.
3. Heim C *et al.* The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2008;33:693-710.
4. González-Ramos R *et al.* Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril*, 2012;98:520-528.
5. Scheen AJ, Giet D. [Role of environment in complex diseases: air pollution and food contaminants]. *Rev Med Liege*, 2012;67:226-233.
6. Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS Paris-Descartes Cochin (Chapron C, Santulli P).
7. Santanam N *et al.* Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*, 2013;161:189-195.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Cancérologie

Préservation de la fertilité et cancers pelviens

RÉSUMÉ : En cas de cancer pelvien chez une femme en âge de procréer, chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie sont susceptibles d'altérer la fertilité. Lorsqu'un de ces traitements est envisagé et sous réserve de l'éligibilité de la patiente, il est possible de proposer des adaptations thérapeutiques et/ou une prise en charge en assistance médicale à la procréation permettant d'envisager l'obtention d'une (ou plusieurs) grossesse(s) une fois le traitement du cancer achevé. La question de la préservation de la fertilité doit systématiquement être abordée avec les patientes qui pourraient en bénéficier.

M. KOSKAS
Service de Chirurgie gynécologique et cancérologique, Hôpital Bichat, PARIS.

En France, la préservation de la fertilité (PF) s'inscrit dans le cadre de la Loi Bioéthique de 2004 et de l'article L2141-11 du Code de la santé publique modifié par la loi n°2011-814 : "*Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité […] peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité…*" En 2010, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) précisait que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique devait être informée des risques et des possibilités de PF. Le Plan cancer 2014-2019 prévoyait également de systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique. En 2016, l'APHP a édité un premier référentiel de PF qui est résumé dans ce document. Il a été développé afin de réduire autant que possible le délai de prise en charge par l'équipe dédiée. Si la priorité est donnée au traitement antitumoral, il apparaît essentiel que la patiente soit adressée le plus précocement possible aux équipes compétentes en PF.

Impact des thérapies anticancéreuses sur la fertilité féminine

1. Chimiothérapie

La toxicité ovarienne après chimiothérapie dépend du type de chimiothérapie et des doses reçues mais également de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne initiale. Le ***tableau I*** détaille la classification des chimiothérapies par risque de gonadotoxicité [1].

2. Radiothérapie pelvienne

Elle entraîne un risque d'infertilité en lien avec les toxicités ovarienne et endométriale. Le pronostic obstétrical peut également être altéré par les modifications radiques myométriales.

3. Chirurgie pelvienne

Les procédures chirurgicales touchant l'ovaire (résection totale ou partielle) et l'utérus (trachélectomie, conisation) constituent des facteurs de diminution de la fertilité et/ou d'altération du pronostic obstétrical. En cas d'hystérectomie, la gestation pour autrui (GPA) n'étant pas autorisée en France, la cryoconservation de gamètes ou de cortex ovarien est discutable.

CT à risque faible et intermédiaire	CT à haut risque potentiel selon dose cumulée	CT à risque inconnu
Méthotrexate 5-fluorouracile Vincristine Bléomycine Actinomycine D Mercaptopurine Aracytine Carboplatine Cisplatine Doxorubicine	Cyclophosphamide Chlorambucil Melphalan Busulfan Dacarbazine Procarbazine Ifosfamide Thiotépa Moutardes azotées	Taxanes Thérapies ciblées

Tableau I: Classification des chimiothérapies (CT) par risque de gonadotoxicité [1].

Techniques de préservation de la fertilité féminine

1. Blocage ovarien

Il consiste à délivrer un traitement antigonadotrope (estroprogestatifs et macroprogestatifs en continu et analogues de la GnRH) concomitant de la chimiothérapie. Le blocage ovarien, adapté à la pathologie, peut être proposé à toute patiente devant recevoir une chimiothérapie susceptible d'avoir un impact sur la fertilité, informée des données encore limitées concernant son bénéfice.

2. Transposition ovarienne

Elle doit être envisagée avant radiothérapie pelvienne ou curiethérapie délivrant plus de 6 Gy aux ovaires. Depuis le développement des autres techniques de PF, elle est davantage considérée comme une méthode de préservation de la fonction ovarienne endocrine. La transposition se fait généralement dans les gouttières pariéto-coliques afin de limiter la dose reçue par les ovaires à 2 Gy. Des grossesses spontanées ou après FIV ont été décrites.

3. Adaptation chirurgicale

Lorsqu'il existe un désir de grossesse chez une femme jeune atteinte d'une lésion pelvienne (ovaire, endomètre ou col), une adaptation du protocole chirurgical peut être proposée.

- ***Lésions ovariennes***

Pour les tumeurs frontières de l'ovaire (TFO) et cancers de l'ovaire stade Ia, une conservation de l'utérus plus ou moins 1 voire 2 ovaire(s) peut être discutée.

- ***Lésions cervicales***

Une trachélectomie peut être envisagée jusqu'aux stades IB1 (≤ 2 cm), N0, sans emboles multiples. L'opportunité d'une conisation est en cours d'évaluation [2]. Pour les cancers du col mesurant entre 2 et 4 cm peut se discuter une chimiothérapie néoadjuvante avec trachélectomie élargie (en l'absence d'atteinte ganglionnaire).

- ***Lésions endométriales***

Une chirurgie décalée après traitement antigonadotrope peut être proposée pour les hyperplasies atypiques et les adénocarcinomes limités à l'endomètre.

4. Cryoconservation

Les cryoconservations embryonnaires et d'ovocytes matures impliquent une stimulation hormonale, donc un délai de 2 à 3 semaines avant le début du traitement oncologique. La vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne constitue la technique la mieux établie de PF féminine et doit être systématiquement envisagée.

- ***Cryoconservation embryonnaire***

Elle s'adresse aux patientes adultes, en couple, envisageant un projet parental. Cette technique d'AMP bien maîtrisée offre environ 25 % de chances de grossesse par transfert d'embryon [3].

- ***Cryoconservation d'ovocytes matures***

Elle s'adresse aux patientes pubères, permettant des taux de naissance de 8 % par ovocyte congelé en vitrification.

- ***Cryoconservation d'ovocytes maturés in vitro (MIV)***

Il s'agit d'une technique encore expérimentale qui s'adresse aux patientes pubères ayant une réserve ovarienne satisfaisante. Elle ne nécessite pas ou peu de stimulation ovarienne et peut donc être proposée sans délai.

- ***Cryoconservation de tissu ovarien***

Cette technique expérimentale est la seule disponible pour les filles prépubères (exceptionnellement atteintes de cancer pelvien). Elle peut être proposée même après le début de la chimiothérapie, qui peut permettre de traiter *in vivo* d'éventuelles micrométastases.

En pratique

1. Tumeur frontière de l'ovaire et cancer de l'ovaire stade IA

Les tumeurs frontières de l'ovaire (TFO) surviennent dans 50 % des cas avant 40 ans. Le traitement conservateur des TFO constitue une option acceptable [4, 5]. Les patientes jeunes présentant une TFO ou un cancer de l'ovaire stade IA de grade 1 de type séreux ou mucineux et désirant une grossesse peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale adaptée.

>>> **La chirurgie comporte** alors une stadification (cytologie péritonéale,

Cancérologie

biopsies péritonéales, omentectomie, appendicectomie si lésion mucineuse et stadification ganglionnaire complète en cas de cancer). Ensuite, selon les caractéristiques anatomopathologiques tumorales :
– si TFO unilatérale : kystectomie ou annexectomie (annexectomie si mucineux) ;
– si TFO bilatérale : annexectomie unilatérale et kystectomie controlatérale ou kystectomie bilatérale. La kystectomie bilatérale apparaît supérieure à l'annexectomie unilatérale et à la kystectomie controlatérale en termes de fertilité, au prix d'une majoration modeste du risque de récidive mais sans impacter la survie globale [6] ;
– si cancer de l'ovaire stade IA de grade 1 : annexectomie unilatérale ;
– si cancer de l'ovaire stade IA de haut grade, de stade IB ou IC : une annexectomie bilatérale avec préservation utérine peut se discuter et permettre d'envisager une grossesse [7].

>>> **En cas d'infertilité après prise en charge d'une TFO**, une stimulation pour FIV est possible après validation en réunion de concertation disciplinaire (RCP) oncologique, en l'absence d'implant invasif et de reliquat tumoral. Une cryoconservation ovocytaire à l'occasion de la stimulation et en parallèle de la FIV pourra être proposée. La ponction d'ovocyte immature suivie de MIV est également possible. La congélation de cortex n'est pas recommandée.

>>> **En cas de suspicion de récidive controlatérale**, le bilan comporte une IRM pour évaluer le tissu ovarien sain pouvant être laissé en place. En cas de TFO à haut risque de récidive, une relecture par un pathologiste expert est recommandée. La prise en charge comporte :

- ***TFO sans facteur de haut risque initial (pas d'implant invasif, pas de reliquat tumoral)*** :
– une stimulation est possible (nombre limité de cycles) avant chirurgie ;
– une cœlioscopie de *second look* avant la stimulation en cas d'aspect micropapillaire.

- ***TFO avec facteur de haut risque initial*** :
– pas de stimulation ovarienne préopératoire ;
– traitement chirurgical conservateur si possible ;
– sinon cryoconservation de cortex peropératoire, mais la réimplantation ultérieure n'est pas validée actuellement. Perspective de folliculogénèse *in vitro* à l'avenir ;
– compléter la chirurgie en cas d'implants invasifs à l'histologie définitive et envisager une chimiothérapie.

2. Cancer du col stade IA à IB1, N0, épidermoïde et adénocarcinome

Une chirurgie conservatrice de l'utérus peut être proposée en l'absence de facteur de risque de récidive puisque la survie sans récidive est alors de 95 % [8]. Les facteurs de risque de récidive sont la taille tumorale > 2 cm, la présence d'emboles lymphatiques, l'histologie autre qu'épidermoïde ou adénocarcinome et l'invasion stromale > 10 mm.

>>> **Les risques obstétricaux** liés à la trachélectomie se traduisent par un doublement du risque de fausse couche tardive [9]. 70 % des grossesses aboutissent à la naissance d'un enfant vivant, et à terme dans environ 50 % des cas. Une infertilité secondaire concerne jusqu'à 33 % des patientes, essentiellement liée à des facteurs cervicaux (sténose cervicale, anomalies de la glaire, adhérences postopératoires).

>>> **Les indications du traitement conservateur** sont essentiellement les cancers de stade IA à IB1 (≤ 2 cm), N0, épidermoïde et adénocarcinome, sans emboles multiples.

- **En cas de lésion IB2 (2 à 4 cm)**, sans atteinte ganglionnaire, le traitement standard est une chirurgie radicale. Toutefois, la chimiothérapie néoadjuvante est une option et, en cas de bonne réponse, une chirurgie conservatrice peut être proposée mais la sécurité oncologique de cette stratégie demeure peu documentée [10].

- **Au-delà de 4 cm**, même si des expériences de chimiothérapie néoadjuvante ont été rapportées, le risque oncologique paraît trop élevé pour réaliser un traitement conservateur.

Dans tous les cas, il faut s'assurer de la compliance au suivi postopératoire. Le bilan préthérapeutique comporte une IRM pelvienne et un bilan de la réserve ovarienne.

>>> **Les modalités chirurgicales de traitement conservateur sont :**

- **Pour les lésions de stade IA1 sans embole :** conisation (*in sano*).

- **Pour les lésions de stade IA1 avec emboles et stade IA2 :**
– sans embole : conisation (*in sano*) ou trachélectomie (non *in sano*) + exploration ganglionnaire pelvienne ;
– avec embole : trachélectomie élargie aux paramètres et exploration ganglionnaire.

- **Pour les lésions de stade IB1 sans emboles multiples :** trachélectomie élargie aux paramètres et exploration ganglionnaire pelvienne, avec cerclage prophylactique permanent. Si l'examen extemporané des ganglions est positif, le traitement conservateur doit être abandonné.

- **Pour les lésions de stade IB2 :** exploration ganglionnaire, si N-, chimiothérapie néoadjuvante suivie de trachélectomie élargie si bonne réponse. Cette option doit être validée en RCP.

3. Hyperplasie atypique et cancer de l'endomètre de type 1

Les femmes jeunes atteintes d'un cancer de l'endomètre de grade 1 limité

POINTS **FORTS**

- Toute femme jeune atteinte de cancer pelvien doit être informée des conséquences du traitement sur sa fertilité.
- Dans le cas des cancers du col de moins de 2 cm sans embole, la trachélectomie et la conisation permettent de préserver la fertilité.
- Dans les tumeurs ovariennes unilatérales, la kystectomie (en cas de tumeur frontière séreuse) et l'annexectomie unilatérale (en cas de cancer stade IA grade 1) permettent de préserver la fertilité.
- Dans les cancers de l'endomètre sans infiltration myométriale, un traitement hormonal antigonadotrope permet une rémission lésionnelle dans la majorité des cas.

à l'endomètre ont une survie proche de 100 % [11]. Dans ce cas, comme dans celui des hyperplasies atypiques, aucune altération du pronostic carcinologique n'a été mise en évidence en cas de traitement conservateur [12]. Une sélection rigoureuse des patientes, une prise en charge dédiée et un suivi rapproché garantissent la sécurité d'une telle attitude. Le traitement conservateur pour adénocarcinomes endométrioïdes de grade 2 et 3 demeure peu évalué [13].

>>> **Le bilan de faisabilité** comporte :
– une IRM pelvienne à la recherche d'une invasion myométriale, d'un envahissement ganglionnaire pelvien et/ou d'une atteinte ovarienne associée ;
– une cœlioscopie diagnostique qui permet une exploration péritonéale et annexielle et la réalisation d'une cytologie péritonéale (l'épreuve au bleu tubaire est proscrite en raison du risque théorique de dissémination de cellules tumorales) ;
– une analyse par un anatomopathologiste expert de la lésion endométriale (relecture des lames) ;
– un bilan de la réserve ovarienne ± bilan masculin spermogramme, spermocytogramme ;
– le renouvellement d'un échantillonnage endométrial de bonne qualité au moyen d'un curetage et/ou sous contrôle hystéroscopique dans le cas où le diagnostic est posé sur une pipelle.

>>> **Le traitement médical premier** comporte :
– une prise en charge hygiéno-diététique en cas de surpoids ;
– un traitement progestatif antigonadotrope pendant 3 mois ;
– un contrôle de l'hystéroscopie avec réalisation d'une nouvelle biopsie endométriale à 3 mois.

>>> **En l'absence de rémission**, reprise du traitement 3 mois (ou relais par analogues de la GnRH). Traitement médical de 12 mois au maximum.

>>> **Une fois la rémission confirmée :**
– tentative de grossesse spontanée au maximum 6 mois ou passage en FIV d'emblée si facteur d'infertilité associé ;
– en l'absence de grossesse, surveillance par hystéroscopie et biopsie d'endomètre trimestrielle ;
– traitement chirurgical complet après la naissance. La conservation ovarienne est possible en l'absence d'invasion myométriale et pour les adénocarcinomes endométrioïdes de grade 1-2.

Dans le cas des hyperplasies atypiques et cancers de l'endomètre, il est recommandé de solliciter le centre PREFERE (PREservation de la FERtilité et cancer de l'Endomètre) par le biais d'un site dédié à l'adresse suivante : http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/

BIBLIOGRAPHIE

1. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*, 2006;12:519-535.
2. Radical Versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection in Patients With Low-risk Early Stage Cervical Cancer (SHAPE). NCT01658930.
3. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM *et al.* Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*, 2004;6:R149-156.
4. Koskas M, Uzan C, Gouy S *et al.* Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod*, 2011;26:808-814.
5. Daraï E, Fauvet R, Uzan C *et al.* Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*, 2013;19:151-166.
6. Palomba S, Falbo A, Del Negro S *et al.* Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod*, 2010;25:1966-1972.
7. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A *et al.* Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 2011;21:951-963.
8. Plante M, Gregoire J, Renaud MC *et al.* The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*, 2011;121:290-297.
9. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*, 2011;12:192-200.
10. Robova H, Halaska MJ, Pluta M *et al.* Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant

Cancérologie

chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2014;135:213-216.

11. Koskas M, Bendifallah S, Luton D *et al.* Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril*, 2012;98:1229-1235.
12. Koskas M, Uzan J, Luton D *et al.* Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014;101:785-794 e3.
13. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer*, 2017;27:493-499.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités
en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités en Gynécologie-Obstétrique***

Médecin : ☐ 1 an : 35 € ☐ 2 ans : 60 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 25 € ☐ 2 ans : 45 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 45 € ☐ 2 ans : 80 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

IST

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle peut être responsable de cancers aussi bien chez la femme que chez l'homme, dont le dépistage est absent ou insuffisant. Le poids de ces maladies en termes de morbidité et de mortalité justifie la prévention primaire par la vaccination universelle des filles et des garçons.
Les vaccins actuellement disponibles sont efficaces et induisent une immunité de groupe mais celle-ci ne permet pas de protéger les sujets de plus de 25 ans non vaccinés. Or, le risque d'infection persiste après cet âge, surtout en présence de facteurs de risque. La vaccination HPV, efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans vis-à-vis de nouveaux types d'HPV non rencontrés antérieurement, doit être proposée chez les immunodéprimés, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les femmes en post-conisation, non vaccinés antérieurement. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant le risque de récidive dans cette population à risque.

M.-A. DOMMERGUES
Service de pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY.

En mai 2018, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait l'élimination du cancer du col de l'utérus (CCU) dans le monde comme une priorité de santé publique.

Cette pathologie peut être combattue par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) pour la prévention primaire et par le dépistage organisé associé à une prise en charge thérapeutique adéquate pour la prévention secondaire. Plus de 80 pays ont introduit la vaccination HPV dans leur programme de vaccination.

L'infection à HPV : une IST fréquente ?

On estime que 75 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés au cours de leur vie. Une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU. L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus et sa transformation vers une lésion cancéreuse est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. Tous les CCU sont secondaires à une infection HPV, ces virus étant également responsables d'une proportion variable de 5 autres cancers (***fig. 1***).

En France, environ 3 000 nouveaux cas de CCU et 1 100 décès secondaires sont rapportés chaque année. Le dépistage par frottis est à l'origine de 235 000 cytologies anormales par an et de 31 000 diagnostics de lésions précancéreuses ou cancers. Au total, on estime à 6 000 le nombre de cancers liés à HPV, la part des cancers survenant chez l'homme représentant 1/3 de ceux-ci (***fig. 2***).

IST

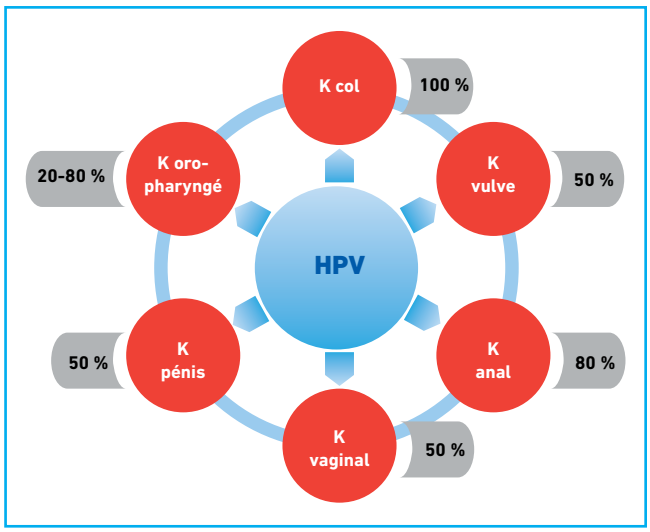

Fig. 1 : Proportion de 6 cancers (K) liés à une infection au papillomavirus.

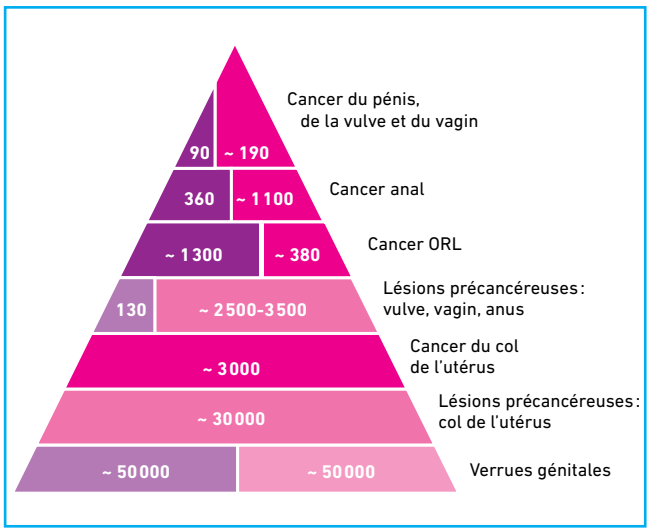

Fig. 2 : Nombre annuel de nouvelles maladies liées aux HPV.

Une prévention secondaire insuffisante ?

Le dépistage par frottis a fait ses preuves avec une réduction d'incidence du CCU et de la mortalité liée à cette pathologie. Mais il a aujourd'hui atteint ses limites : ralentissement de cette baisse à partir des années 2000, voire augmentation dans certaines classes d'âge. L'évolution du taux d'incidence au cours de la période 1990-2018 est variable selon l'âge (***fig. 3***). La tendance globale à la baisse est observée, sauf aux âges intermédiaires (45-65 ans) pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation depuis les années 2000 [1].

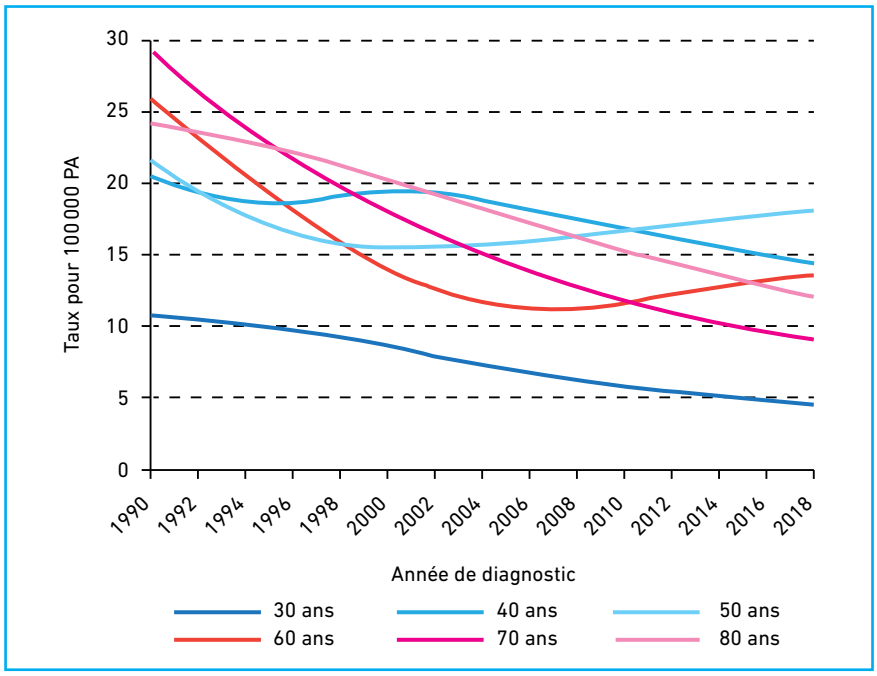

Fig. 3 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018 [1].

Seulement 60 % de la population est dépistée par réalisation d'un frottis tous les 3 ans, avec de grandes disparités. Les limites du dépistage cytologique sont également liées à la faible sensibilité d'un test unique et la possibilité de faux négatifs. Il existe aussi une augmentation du risque d'exposition et une exposition plus précoce aux HPV-HR chez les femmes nées après 1950, liée aux modifications des comportements sexuels (baisse de l'âge du 1er rapport sexuel, augmentation du nombre de partenaires et évolution des pratiques).

Par ailleurs, les lésions précancéreuses, même traitées, ne sont pas sans conséquences. Il faut prendre en compte la morbidité non négligeable de ces lésions et de leur traitement :
– conséquences psychologiques et risque accru de développer d'autres lésions HPV-induites par la suite [2, 3] ;
– risque de fausses couches lors de grossesses ultérieures [4], risque d'accouchement prématuré augmenté (7 à 16 % des femmes conisées accouchent prématurément) [5, 6].

Il n'existe pas en routine de dépistage pour les autres cancers HPV-induits (anus, vulve, vagin, pénis, voies aérodigestives supérieures). En France, chaque année, on dénombre autant de nouveaux cas de cancers HPV-induits pour lesquels il n'existe pas de prévention secondaire que de nouveaux cas de CCU [7].

Ainsi, la prévention primaire par la vaccination est indispensable

Trois vaccins dirigés contre plusieurs types d'HPV sont disponibles : le bivalent HPV 16/18, comprenant les 2 sérotypes les plus oncogènes (70 % des cancers du col), le quadrivalent HPV 6/11/16/18, comprenant en plus les 2 sérotypes responsables de 90 % des verrues génitales, et le nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58, avec 5 sérotypes oncogènes supplémentaires portant à 90 % la proportion de CCU potentiellement prévenus par la vaccination.

On dispose maintenant d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV. Après plus de 12 ans d'utilisation, de très nombreuses preuves de ses bénéfices ont été publiées (impact populationnel et efficacité en vie réelle). La méta-analyse de Garland conclut à une réduction d'environ 90 % des infections à HPV 6/11/16/18 et des verrues génitales, de 45 % des lésions cervicales de bas grade et d'approximativement 85 % des lésions cervicales de haut grade [8]. Une autre revue de la littérature comportant 65 publications, incluant 60 millions d'individus avec un suivi de 8 ans, montre une diminution de 83 % des infections à HPV 16 et 18 chez les filles de 13-19 ans et de 66 % chez les femmes de 20-24 ans. La baisse des verrues génitales est de 67 % chez les filles et de 48 % chez les garçons de 15-19 ans, de 54 % chez les filles et de 32 % chez les garçons de 20-24 ans et de 31 % chez les filles de 25-29 ans. Les lésions cervicales CIN2+ (néoplasies cervicales intraépithéliales) ont baissé de 51 % chez les filles de 15-19 ans et de 31 % chez les 20-24 ans [9].

Avec le vaccin bivalent, on observe une protection croisée contre les lésions cervicales de haut grade CIN3 + liées à certains types non vaccinaux (31, 33, 45). Cet impact en vie réelle a été rapporté dans plusieurs pays. En Écosse, après 7 années d'utilisation du vaccin bivalent, les infections à HPV 31, 33 et 45 ont baissé de 85 % et les lésions cervicales de haut grade de 89 %, quel que soit le type d'HPV [10].

Ces vaccins induisent une immunité de groupe, avec protection des garçons et des femmes de plus de 20 ans non vaccinés, seulement si le taux de couverture vaccinale des filles est supérieur à 50 % [11]. Ainsi, le succès de la vaccination est lié à la couverture vaccinale.

En France, dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et, dans le cadre du rattrapage vaccinal, jusqu'à 19 ans révolus. Des recommandations spécifiques s'appliquent dans les situations suivantes :

– patients transplantés d'organe solide : chez ces patients, l'incidence des infections à HPV est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes, avec un risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales. La vaccination selon un schéma à 3 doses (M0-M2-M6) est recommandée à partir de l'âge de 9 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans ;

– personnes infectées par le VIH : le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées justifie de recommander la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH. Le schéma vaccinal à 3 doses est également recommandé dans cette situation ;

– hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), jusqu'à l'âge de 26 ans, le bénéfice de cette vaccination étant d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle est récent et le nombre de partenaires passés faible.

Le taux de couverture vaccinale des filles en France est très insuffisant (***fig. 4***). Il ne permet pas d'espérer actuellement une

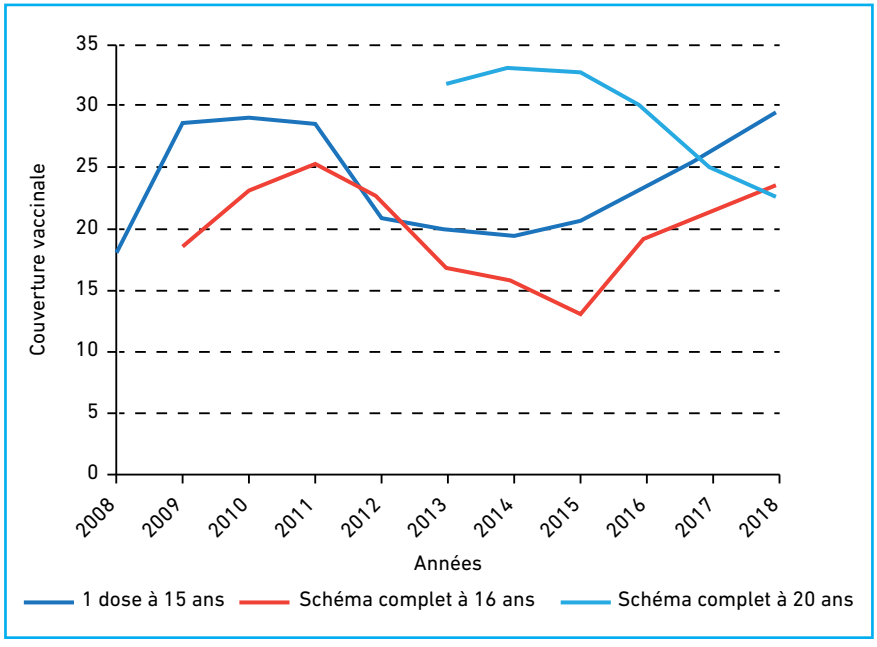

Fig. 4 : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018.

protection des garçons contre les maladies liées à l'HPV et la Haute Autorité de santé (HAS) s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons).

Cette recommandation est soutenue par :
– une susceptibilité plus importante des hommes aux infections HPV : immunité naturelle plus faible que les femmes, risque de transmission femme-homme plus élevé, prévalence de l'infection relativement constante avec l'âge alors que le pic concerne surtout les 1res années d'activité sexuelle chez la femme, prévalence de l'infection orale plus élevée, clairance virale plus lente chez l'homme, taux de récurrence des pathologies liées à HPV plus important ;
– la protection indirecte des filles non vaccinées grâce à l'immunité de groupe ;
– une meilleure protection des HSH, qui seraient vaccinés avant l'infection (condition pour une vaccination efficace) ;
– l'impact épidémiologique attendu sur les condylomes, les lésions précancéreuses et cancéreuses anales ;
– l'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers, oropharyngés notamment.

En 2019, 41 pays recommandent une vaccination universelle incluant les garçons. La France vient d'adopter cette stratégie. Le problème de l'âge des sujets à vacciner est une question difficile et sera le débat à venir maintenant que la vaccination des garçons est acquise.

Jusqu'à quel âge peut-on vacciner ?

1. Quel est le risque d'infection après l'âge de 25 ans ?

La prévalence de l'infection à des types d'HPV-HR a été évaluée en France à 23 % chez les femmes de moins de 25 ans et à 14 % chez les plus âgées [12]. Ainsi, le risque d'infection à HPV chez l'adulte reste non négligeable. Des études, portant sur la recherche d'HPV-HR retrouvent une incidence cumulative sur 12 mois de 25,4 % chez des femmes âgées de 25 à 65 ans et un taux d'infection de 25 % chez des hommes âgés de 18 à 59 ans [13, 14]. Même si le risque d'infection à HPV est maximal dans les premières années de l'activité sexuelle, il persiste toute la vie. Il dépend évidemment du nombre de partenaires et des pratiques sexuelles.

En cas de vaccination préalable, il existe probablement des rappels naturels en cas de contact avec le virus, majorant la réponse immune vaccinale. Ainsi, une étude montre l'augmentation des titres en anticorps chez 23 % des adolescents/jeunes adultes dans les 10 ans suivant une vaccination par HPV quadrivalent [15]. En revanche, l'infection naturelle par les HPV n'induit pas de protection à long terme et les individus non vaccinés peuvent se réinfecter avec le même type d'HPV.

2. L'immunité de groupe est-elle suffisante pour protéger les sujets de plus de 25 ans ?

Une revue systématique de l'impact de la vaccination par le quadrivalent (5 à 8 ans après son introduction), regroupant 65 études, rapporte un effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les verrues ano-génitales des femmes de plus de 25 ans uniquement lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 50 %. En revanche, les 13 études de cette méta-analyse évaluant l'efficacité sur la prévention des lésions cervicales CIN2+ ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les femmes âgées de 25 à 39 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée [9].

3. La vaccination est-elle efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans ?

L'efficacité de la vaccination sur les infections persistantes aux HPV vaccinaux a été démontrée chez les adultes non antérieurement infectés. Elle est bien tolérée quel que soit le statut de l'individu vis-à-vis des infections à HPV. L'efficacité en per-protocole du vaccin quadrivalent sur les infections persistantes à HPV 6/11/16/18 est de 88 % chez les femmes âgées de 24 à 45 ans [16].

4. La vaccination garde-t-elle un intérêt chez les adultes ayant déjà été infectés par un HPV ?

Il est rare d'avoir été infecté par tous les types d'HPV oncogènes et vacciner un adulte permet de le protéger contre les HPV vaccinaux non rencontrés. Par ailleurs, la vaccination d'un sujet déjà infecté par un HPV vaccinal pourrait garder un intérêt en diminuant la transmission de ce virus. Ainsi, la protection apportée par la vaccination des adultes serait individuelle si non infectés (HPV-) et seulement collective si infectés (HPV+) par diminution de la transmission aux partenaires.

Aux États-Unis, la vaccination HPV est recommandée en routine aux adolescents des 2 sexes à 11-12 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans. La position prise récemment par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ouvre la possibilité d'une vaccination des adultes âgés de 27 à 45 ans, soulignant l'intérêt individuel de cette protection. Il s'agit d'une décision partagée après échange sur l'éventuel bénéfice de cette prévention entre le patient et son médecin [17].

Les principaux facteurs de risque associés à un risque élevé de nouvelle infection HPV chez des femmes âgées de 24 à 45 ans sont les mêmes que chez les jeunes femmes : vie sexuelle active précoce (avant 17 ans), nombre de partenaires supérieur à 4, au moins 2 à 3 partenaires différents dans les 6 derniers mois, nulliparité et tabagisme [18]. Après l'âge de 19 ans, la vaccination des femmes ayant un comportement à risque, selon les critères cités ci-dessus, pourrait être intéressante.

5. La vaccination peut-elle apporter une protection chez les femmes ayant subi une conisation ?

En post-conisation, le taux de récidive d'infection à HPV est de 6,6 %. Le risque de développer un cancer invasif après traitement pour une lésion cervicale de haut grade CIN2+ est 5 fois plus important que celui de la population générale. Les femmes avec antécédent de lésion HPV-induite constituent donc une population à risque.

L'analyse *post-hoc* de 3 essais contrôlés randomisés va dans le sens d'une protection vaccinale contre la récidive de lésions HPV induites. Ainsi, l'analyse rétrospective de femmes incluses dans l'essai clinique contrôlé randomisé pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin quadrivalent a permis d'évaluer l'effet de ce vaccin sur le risque de lésions HPV-induites après conisation. Un total de 587 femmes dans le groupe vacciné et de 763 dans le groupe placebo a subi une chirurgie cervicale durant les 4 premières années de suivi. La vaccination diminuait de 35 à 46 % le risque d'une nouvelle pathologie liée à n'importe quel type d'HPV [19].

L'analyse *post-hoc* d'un essai contrôlé randomisé pour le vaccin bivalent, avec un suivi moyen de 47 mois, montre des résultats similaires. Sur la cohorte de 18 644 femmes, 454 (190 dans le groupe vaccin et 264 dans le groupe contrôle) ont eu une chirurgie cervicale. Parmi les femmes vaccinées antérieurement, le risque de survenue d'une nouvelle lésion CIN2+ était réduit de 88,2 % (IC 95 % : 14,8-99,7) [20].

Hildesheim *et al.* ont étudié l'impact de la vaccination HPV bivalente (*vs* vaccination contre l'hépatite A) chez les femmes ayant subi une conisation au cours du suivi. Les auteurs concluent à l'absence d'effet protecteur contre de nouvelles lésions liées à l'HPV chez les femmes traitées pour CIN2+ après un suivi de 27 mois, mais ils notent une efficacité vaccinale significative vis-à-vis de nouvelles infections à HPV oncogènes (36,7 % [IC 95 % : 1,5-59]) ou seulement aux types 31/33/45 (72,9 % [IC 95 % : 29-90]) [21].

Kang a étudié rétrospectivement l'effet protecteur de la vaccination quadrivalente pratiquée en post-conisation sur la récidive de lésions chez des femmes âgées de 20 à 45 ans traitées pour lésion cervicale de haut grade (CIN2-3). Le taux de récurrence était de 2,5 % dans le groupe vacciné (9/360) *vs* 7,2 % dans le groupe non vacciné (27/377) [22].

Un essai prospectif contrôlé, non randomisé, portant sur des patientes de 18 à 45 ans porteuses d'une CIN2+ apporte un bon niveau de preuve. Les femmes non vaccinées ou recevant le vaccin HPV quadrivalent à J30 post-conisation étaient suivies pendant 4 ans. Dans le groupe non vacciné, le taux de récidive de CIN2+ due à tous types d'HPV a été de 6,4 *vs* 1,2 % dans le groupe vacciné. L'efficacité du vaccin quadrivalent en post-conisation sur la survenue de nouvelle lésion CIN2+ était donc de 81,2 % (IC 95 % : 34,3-95,7) [23].

Pieralli, dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'effet d'une vaccination quadrivalente effectuée 3 mois après une conisation, retrouve un taux de récidive de 3/89 dans le groupe vacciné *vs* 12/89 dans le groupe non vacciné (p = 0,027) [24].

Au total, la vaccination peut donc être considérée comme un adjuvant au traitement chirurgical. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant très significativement le risque de récidive dans cette population à risque. La vaccination HPV devrait être proposée aux 25 000 femmes qui, chaque année, sont traitées pour CIN en France.

POINTS **FORTS**

- Après plus de 12 ans d'utilisation, nous disposons d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV.
- La couverture vaccinale contre les HPV est actuellement insuffisante en France pour l'obtention d'une immunité de groupe et la protection des femmes et des hommes non vaccinés.
- La vaccination des garçons, incluse en routine dans le calendrier vaccinal de 41 pays, est recommandée également en France.
- La vaccination HPV devrait être proposée en post-conisation aux femmes non vaccinées traitées pour un cancer (ou une lésion précancéreuse) du col de l'utérus.
- Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers HPV-induits devraient bénéficier de cette prévention jusqu'à l'âge de 45 ans.

Conclusion

La vaccination HPV est indiquée dès l'âge de 9 ans chez les sujets à risque de cancers HPV-induits, notamment les immunodéprimés. Concernant la limite d'âge supérieure, elle est actuellement recommandée seulement jusqu'à 19 ans chez les filles et désormais chez les garçons et jusqu'à 26 ans chez les HSH en France. Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers liés aux HPV devraient l'être jusqu'à 45 ans, notamment en cas d'immunodépression ou d'antécédent de conisation. Dans la

IST

population générale, le bénéfice de cette protection vaccinale peut être discuté individuellement dans la tranche d'âge 19-45 ans, en cas de comportement à risque d'infection à HPV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Woronoff AS, Hamers F. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2019;22-23:410-416.
2. Le T, Hopkins L, Menard C *et al.* Psychologic morbidities prior to loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2006;16:1089-1093.
3. Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J *et al.* Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*, 2017;35:2542-2550.
4. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M *et al.* Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;349:g6192.
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;354:i3633.
6. Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V *et al.* [Prevention of obstetrical complications following LEEP, is it possible?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:19-25.
7. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
8. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*, 2016;63:519-527.
9. Drolet M, Bénard É, Pérez N *et al.* HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019;394:497-509.
10. Palmer T, Wallace L, Pollock KG *et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 2019;365:l1161.
11. Drolet M, Bénard É, Boily MC *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
12. Monsonego J, Zerat L, Syrjänen K *et al.* Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*, 2012;30:5215-5221.
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q *et al.* Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis*, 2016;214:665-675.
14. Han JJ, Beltran TH, Song JW *et al.* Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among us adult men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*, 2017;3:810-816.
15. Donken R. Natural boosting occurs in HPV vaccinated adolescents; exposure, immune response or both? EUROGIN, 2019, Monaco.
16. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 2011;105:28-37.
17. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW *et al.* Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:698-702.
18. Garland S. HPV vaccination in adults. EUROGIN, 2019, Monaco.
19. Joura EA, Garland SM, Paavonen J *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 2012;344:e1401.
20. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U *et al.* Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer,* 2016;139:2812-2826.
21. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:212.e1–212.e15.
22. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 2013;130:264-268.
23. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F *et al.* SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 2018;151:229-234.
24. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N *et al.* Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*, 2018;298:1205-1210.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenante et d'auditrice (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD et Pfizer.

Fertilité

Prise en charge des patientes infertiles obèses

RÉSUMÉ : L'obésité intervient, à de multiples niveaux, sur les fonctions de reproduction féminines. Les couples obèses ont moins de chances d'obtenir une grossesse après l'aide médicale à la procréation (AMP). La perte de poids est associée à une amélioration de la fertilité. Néanmoins, elle implique de différer la prise en charge du couple infertile et doit donc être justifiée soit par son action sur l'amélioration de la fertilité spontanée ou des chances de grossesse après AMP, soit sur l'amélioration des comorbidités présentes. Les indications de prise en charge doivent par conséquent être discutées de façon multidisciplinaire et tôt dans le parcours de la patiente.

M. DUQUESNOY[1], Z. FARAH, S. DUBREUIL[2], N. SERMONDADE[3], L. SELLERET[4], J. NIZARD[5], C. CIANGURA[2], A. BACHELOT[1]

[1] Service d'Endocrinologie et Médecine de la reproduction, IE3M, Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, Centre de maladies gynécologiques rares, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, ICAN, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, PARIS.

[2] Service de Nutrition, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, ICAN, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, PARIS.

[3] Service de Biologie de la reproduction-CECOS, Hôpital Tenon, Sorbonne Université, PARIS.

[4] Service d'Assistance médicale à la procréation, Hôpital Tenon, Sorbonne Université, PARIS.

[5] Service de Gynécologie-obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, PARIS.

La prévalence globale de l'obésité en France, estimée en 2015, était de 17 % et concernait 11 % des femmes entre 18 et 39 ans. Cette prévalence est retrouvée inversement proportionnelle au niveau de revenus et augmente particulièrement chez les femmes de 18-25 ans. L'obésité touche ainsi de plus en plus de femmes en âge de procréer [1]. En ce qui concerne les grossesses, nous disposons des enquêtes périnatalité (http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf). Entre 2010 et 2016, la prévalence du surpoids parmi les femmes enceintes a augmenté de 17 à 20 % et celle de l'obésité de 10 à 12 %.

Retentissement de l'obésité sur la vie reproductive féminine

L'obésité intervient, à de multiples niveaux, sur les fonctions de reproduction féminines dès le plus jeune âge [2-4]. En effet, on observe plus souvent chez les jeunes filles obèses une ménarche avancée. Plus tard au cours de la vie, l'obésité peut entraîner une augmentation de la fréquence des anomalies du cycle menstruel par le biais d'un hypogonadisme central ou bien, plus souvent, par un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Ainsi, Wei *et al.* retrouvent 2 fois plus de risques d'avoir des cycles irréguliers chez les femmes obèses comparativement à celles présentant un poids normal (OR 2,61 ; IC 95 % : 1,28-5,35) (***fig. 1***) [5]. La prévalence du SOPK est plus importante chez les femmes en surpoids ou obèses. Le phénotype du SOPK des femmes obèses est marqué par une hyperandrogénie plus importante et une prévalence élevée d'anomalies métaboliques influencées par l'obésité [6]. Il conviendra donc, dans un contexte de désir de grossesse, de bien dépister au préalable les éventuelles complications métaboliques des patientes.

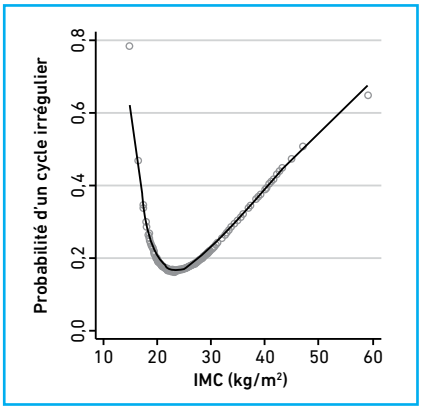

Fig. 1 : Probabilité de présenter un cycle irrégulier pour une femme en fonction de son indice de masse corporelle. D'après [5].

Fertilité

L'obésité est aussi un facteur de risque de troubles du cycle indépendamment de tout SOPK [7]. En effet, elle semble jouer un rôle dans l'anovulation d'origine centrale, *via* le rôle des stéroïdes sexuels, de la leptine et des kisspeptines, sans que les mécanismes d'action soient clairement élucidés [8]. Les taux élevés de leptine chez des patientes obèses agiraient sur l'hypothalamus en altérant la sécrétion de gonadotrophines, diminuant ainsi la pulsatilité de la LH. Néanmoins les neurones à GnRH n'expriment pas le récepteur de la leptine. Les neurones Kiss1, qui expriment le récepteur à la leptine, semblent être le relais hypothalamique de la signalisation de la leptine sur la sécrétion de la GnRH. L'hypothèse est la présence d'un mécanisme de leptinorésistance chez les patientes obèses, les neurones Kiss1 devenant insensibles à une stimulation par la leptine. La leptine agirait également sur les cellules de la thèque en inhibant la sélection d'un follicule dominant [8].

Un autre mécanisme est évoqué : le tissu adipeux est le lieu de l'aromatisation des androgènes en estrogènes. L'un des mécanismes de l'hypogonadisme central des femmes obèses serait l'augmentation de la concentration d'estradiol circulant liée à l'aromatisation périphérique des androgènes dans le tissu adipeux, à l'origine d'un rétrocontrôle négatif sur les neurones à kisspeptine [8].

L'action de l'obésité sur la fertilité ne se limite pas à l'anovulation. La littérature rapporte aussi un délai de conception allongé chez les patientes obèses, avec un taux de fécondabilité inversement proportionnel à l'index de masse corporelle (IMC) [9], même si les patientes présentent des cycles réguliers [10, 11]. Il s'y associe une diminution de la fertilité spontanée avec un délai de conception allongé (***fig. 2***) [2]. Van der Steeg *et al.* [10] ont ainsi évalué si l'obésité affectait les chances d'une grossesse spontanée dans une cohorte prospective de 3 029 couples considérés comme fertiles. Ils ont montré que la probabilité d'une grossesse spontanée diminuait chez les patientes ayant un IMC supérieur à 29 kg/m^2. Par exemple, une femme présentant un IMC de 35 kg/m^2 avait une probabilité de grossesse spontanée 26 % plus faible et une femme présentant un IMC de 40 kg/m^2 une probabilité de 43 % plus faible qu'une femme ayant un IMC entre 21 et 29 kg/m^2. Gesink Law *et al.* en 2007, dans une étude regroupant 7 327 femmes enceintes, mettaient en évidence un taux de fécondité réduit de 16 % chez celles en surpoids et de 28 % chez les obèses [12]. De même, la probabilité de concevoir par cycle était réduite de 8 % chez les femmes en surpoids et de 18 % chez les femmes obèses [5].

Plusieurs études ont montré une augmentation de la fréquence des fausses couches chez les patientes obèses. Le risque de fausse couche du 1er trimestre de grossesse chez les patientes obèses est majoré lors de grossesses spontanées [13]. Ainsi, l'hypothèse d'un environnement utérin non favorable chez les patientes obèses est évoquée. Cependant, ce surrisque n'était pas retrouvé en cas de don d'ovocytes [14]. En effet, la méta-analyse de Jungheim *et al.* retrouve une absence de relation entre l'obésité (IMC > 30 kg/m^2) et le taux d'implantations et de grossesses cliniques chez les patientes recevant un don d'ovocytes de femmes de poids normal, alors même que Bellver *et al.* mettent en évidence un taux d'implantations, de grossesses et de naissances significativement diminué avec l'augmentation de l'IMC chez des patientes receveuses de don d'ovocytes [14, 15].

Obésité et aide médicale à la procréation

Il a été démontré que les traitements de l'infertilité sont moins efficaces chez la femme obèse, avec nécessité de recourir à des doses plus importantes, associées à des durées de stimulation plus longues avec des résultats moindres [16]. Il a ainsi été démontré chez des patientes

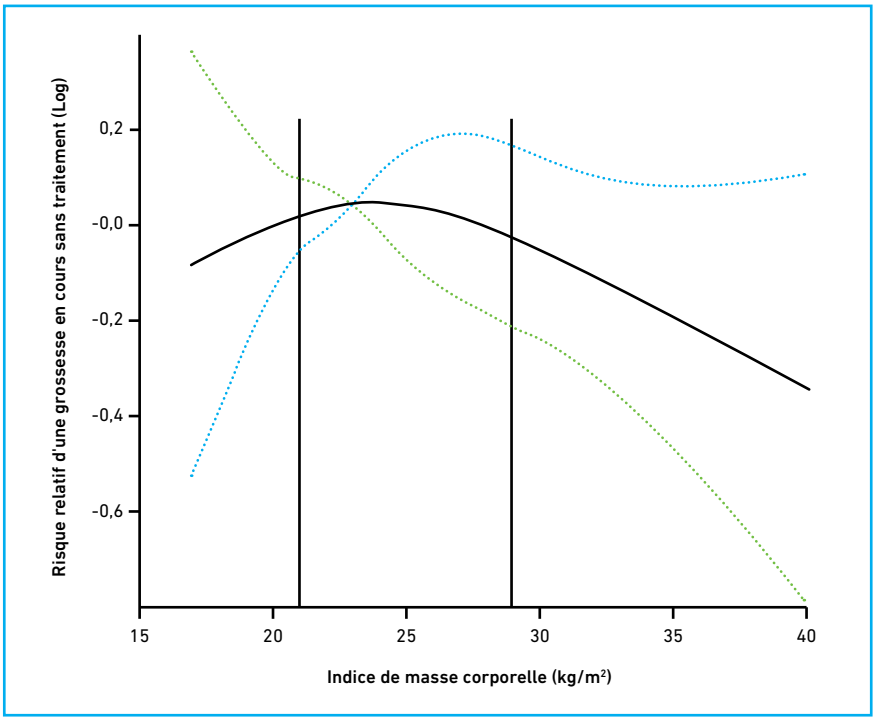

Fig. 2 : Délai avant l'obtention d'une grossesse (en mois) en fonction de l'indice de masse corporelle. D'après [2].

obèses avec un SOPK une relation entre résistance au citrate de clomifène et IMC, avec un taux d'ovulation à 6 mois d'un traitement par Clomid diminué parallèlement à l'augmentation de l'IMC : 79 % des femmes avec un IMC entre 18 et 24 kg/m^2, mais seulement 15,3 % chez celles avec un IMC entre 30-34 kg/m^2 ($p < 0,001$) et 11,8 % chez celles avec un IMC > 35 kg/m^2 ($p < 0,001$). De même, il a été mis en évidence une augmentation des doses et de la durée du traitement par gonadotrophines chez les patientes avec IMC > 25 kg/m^2 dans le cadre de la fécondation *in vitro* (FIV) ou de l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) [16]. L'obésité impacte également le nombre et la qualité des ovocytes recueillis lors des procédures d'aide médicale à la procréation (AMP), ainsi que la proportion d'embryons atteignant le stade blastocyste [16]. L'influence de l'IMC sur les chances de succès en FIV/ICSI (taux d'implantations, grossesses et naissances) a largement été débattue dans la littérature. Dans leur méta-analyse Koning *et al.* observent une absence de différence significative en termes de grossesses cliniques (OR 0,97 ; IC 95 % : 0,59-1,6) et de naissances vivantes (OR 0,89 ; IC 95 % : 0,76-1,03) entre les patientes obèses et celles de poids normal [16]. Une étude prospective de Schliep *et al.* menée sur 721 couples réalisant une FIV confirme ces résultats [17].

Néanmoins, dans la plupart des centres d'AMP, celle-ci n'est souvent pas envisagée pour les femmes dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m^2. Les arguments avancés font état, outre le risque augmenté d'échec, des éventuelles difficultés techniques liées aux ponctions ovocytaires et à la réalisation des échographies, du risque anesthésique et des risques materno-fœtaux pendant la grossesse. Il est cependant important de noter que l'effet négatif de l'IMC est plus marqué chez les femmes jeunes que chez celles de plus de 35 ans, car l'altération de la qualité ovocytaire liée à l'âge devient alors le facteur prédominant d'échec d'AMP. Ainsi, Sneed *et al.*, dans une étude rétrospective recueillant le taux de grossesses après 1 273 premiers cycles de FIV, ont mis en évidence l'influence négative de l'IMC sur la fertilité chez les patientes jeunes, influence qui diminuait au fur et à mesure de l'augmentation en âge de ces dernières. Après 36 ans, l'IMC n'a plus qu'un impact minime sur la fertilité [18]. Plus récemment, Luke *et al.*, dans un registre américain étudiant 45 163 transferts d'embryons issus de techniques d'AMP (90 % de FIV), relèvent bien que le risque d'échec de naissance vivante chez les femmes ayant obtenu une grossesse clinique augmente avec l'IMC. Néanmoins, cela n'était plus significatif lorsque les patientes obèses étaient âgées de 35 ans ou plus (IMC à 35-40 kg/m^2 : OR 1,15 ; IC 95 % [0,86-1,53] et IMC > 40 kg/m^2 : OR 1,34 ; IC 95 % [0,88-2,04]) [19].

Prise en charge des patientes obèses infertiles

Il est essentiel de prendre en charge de façon adaptée et personnalisée les patientes obèses présentant un désir de grossesse, tant pour permettre une conception spontanée voire un accès à l'AMP qui est souvent refusé dans les centres d'infertilité si l'IMC est supérieur à 35 kg/m^2, que pour instaurer un suivi renforcé tout au long de la grossesse qui est par définition potentiellement à risque. De même, le dépistage des éventuelles comorbidités, notamment métaboliques, associées à l'obésité est primordial avant d'envisager toute grossesse, afin de réduire les complications materno-foetales.

1. Intérêt de la prise en charge de l'obésité et de la perte de poids

• *Perte de poids et activité physique*

L'efficacité de la perte de poids et de l'activité physique chez les patientes obèses ayant un SOPK a été montrée dans plusieurs études. Au cours d'études prospectives, une perte de poids, même modérée (5-10 %), est associée à une amélioration du profil hormonal (hyperandrogénie) et surtout à l'amélioration de la cyclicité menstruelle et à l'augmentation du taux d'ovulation chez des femmes obèses présentant un SOPK [20]. Le taux de fausses couches spontanées est lui aussi moindre après perte de poids. La récente méta-analyse de Best *et al.*, étudiant 6 essais cliniques randomisés d'intervention sur le poids regroupant des femmes dont l'IMC était > 27 kg/m^2, retrouvait un taux de grossesses spontanées ou après procédures d'AMP significativement augmenté chez les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle médicale avec perte de poids (54,8 % contre 49,9 % ; RR : 1,59 ; IC 95 % : 1,01-2,50) [20]. À noter cependant que l'augmentation du nombre de naissances vivantes n'atteignait pas la significativité (RR : 1,54 ; 0,93-2,56) et qu'un nombre limité de femmes avait un IMC > 40 kg/m^2.

• *Cas particulier de la chirurgie bariatrique*

Le nombre d'interventions bariatriques ne cesse d'augmenter et la file active de personnes opérées atteignait 450 000 fin 2017. La population concernée est à 85 % féminine et l'âge moyen de 38 ans. Plusieurs études ont évalué l'impact de la chirurgie bariatrique sur la fertilité des femmes avec SOPK [21]. Il existe une récupération de cycles ovulatoires et de la fertilité spontanée dès la perte de 5-7 % du poids initial, ce qui pose la question de la contraception chez ces femmes, la grossesse étant contre-indiquée dans l'année suivant la chirurgie. Ainsi, il est estimé que l'incidence du SOPK passe de 45 % à 6,8 % après chirurgie bariatrique [21]. L'impact de la chirurgie sur les résultats d'AMP chez les femmes obèses n'a pas été réellement évalué à ce jour.

La chirurgie bariatrique est aussi intéressante pour permettre une perte de poids en amont de la grossesse et réduire ainsi les complications liées à l'obésité maternelle [22]. Les enfants nés après chirurgie bariatrique ont un risque

POINTS **FORTS**

- Il est important de ne pas négliger les causes non ovulatoires d'infertilité chez la femme obèse.
- Le bilan nutritionnel et des comorbidités de l'obésité est indispensable à la prise en charge de la patiente et s'intègre dans la prise de décision.
- Il est important de définir précocement l'objectif pondéral avec la patiente et l'équipe : existe-t-il une demande de perte de poids indépendante du projet d'enfant ? la perte de poids a-t-elle un impact spécifique sur la cause de l'infertilité ? quelle est la perte de poids indispensable pour une AMP ?
- "Peser le poids de l'âge" après 35 ans.
- Importance des réseaux de soins multidisciplinaires pour aider à la compréhension des enjeux liés au poids et à l'AMP et favoriser la prise de décision.

de macrosomie réduit de moitié par comparaison aux naissances appariées sur l'âge, l'IMC prégestationnel ou pré-grossesse, la parité, le tabac, le niveau socioéconomique et l'année de naissance. En revanche, l'incidence de petit poids pour l'âge gestationnel et la prématurité est augmentée d'un facteur 1,5 à 2. Les complications maternelles (notamment troubles hypertensifs et diabète gestationnel) sont significativement réduites d'un facteur 1,5-2. Il faut souligner le caractère très incomplet des données publiées. Il existe un risque de complications chirurgicales telles que des bascules d'anneau, ou d'occlusion sur hernie interne pour les *bypass* et autres dérivations. Le risque de complications nutritionnelles maternelles et néonatales existe pour toutes les chirurgies et nécessite un ajustement des supplémentations vitaminiques. Un délai d'au moins 12 mois est recommandé avant d'envisager une grossesse après une chirurgie bariatrique, ce qui, associé au temps nécessaire pour la préparation de la chirurgie (6-12 mois en moyenne), diffère la plupart du temps l'AMP de 2 ans [23]. La question qui reste posée est celle d'un éventuel impact à moyen terme de la chirurgie bariatrique sur la qualité ovocytaire et la réserve ovarienne, les données actuelles étant très limitées et insuffisantes dans le temps pour conclure, notamment en dehors du SOPK.

En pratique

En France, il n'existe pas de consensus ni de recommandations spécifiques concernant le seuil d'IMC d'une femme pour une prise en charge de son infertilité. Nous recommandons une prise en charge multidisciplinaire de ces couples, associant nutritionniste, spécialiste de l'infertilité, psychologue et obstétricien. Nous avons ainsi mis en place depuis plusieurs années un réseau de soins baptisé OPIOM (Organisation du Parcours de soins Infertilité et Obésité Multidisciplinaire) impliquant l'ensemble de ces acteurs. La prise en charge de la patiente doit tenir compte de son âge, de sa réserve ovarienne, de l'histoire et de l'ancienneté de l'obésité, des possibilités réalistes de perte de poids, du réel impact de cet excès de poids sur l'infertilité ou sur les techniques d'AMP, ainsi que de la présence de complications ou comorbidités de l'obésité. Au mieux, les indications de prise en charge devraient être discutées de façon multidisciplinaire et tôt dans le parcours de la patiente :
– consultation préconceptionnelle obstétricale pour discuter des risques materno-fœtaux d'une grossesse selon l'IMC et les comorbidités ;
– consultation en médecine de la reproduction permettant de définir la cause de l'infertilité et les possibilité techniques d'AMP ;
– avis d'un nutritionniste pour déterminer les possibilités d'amaigrissement et les moyens de l'obtenir en fonction de l'objectif pondéral nécessaire, puis un accompagnement de la femme opérée enceinte. Le risque d'échec doit être clairement formulé au couple.

Un objectif de perte de poids à atteindre, même modéré, doit être proposé aux femmes obèses souhaitant une grossesse s'il est personnalisé en fonction de l'histoire pondérale, de la cause et du délai de l'infertilité, et surtout de l'âge de la patiente. Ce dernier point est primordial car, au-delà de 35 ans, il ne paraît pas raisonnable de différer les traitements de la fertilité au bénéfice d'une réduction pondérale parfois longue et difficile à obtenir car la perte de chance de grossesse liée à l'âge devient plus importante que l'impact négatif de l'obésité.

Dans tous les cas, des modifications thérapeutiques du mode de vie doivent être systématiquement évoquées chez les femmes en surpoids et obèses avant AMP, en regard des risques augmentés de complications maternelles et fœtales chez ces patientes et pour limiter la prise de poids favorisée par les traitements stimulateurs de l'ovulation utilisés lors de l'AMP. Pour les obésités les plus extrêmes et/ou multicompliquées, la chirurgie bariatrique est actuellement la solution la plus efficace. Les données de la littérature concernant la fertilité, les taux de succès en AMP et la santé des enfants à naître après chirurgie

bariatrique sont actuellement rassurantes mais incomplètes, et la contre-indication de la grossesse dans les 12 mois suivant la chirurgie doit faire mettre en balance cette indication avec l'âge et la réserve ovarienne de la patiente ou faire discuter la préservation de la fertilité en préopératoire. Il se pose donc la question d'élargir la prise en charge en AMP à des femmes dont l'IMC est > 35 kg/m^2, en mettant en balance les chances de grossesse et les risques liés à l'excès de poids et aux comorbidités pour l'AMP et pour une future grossesse (diabète gestationnel, troubles hypertensifs et thromboemboliques).

Conclusion

L'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les femmes en âge de procréer incite vivement à la mise en place de circuits multidisciplinaires dédiés tels que OPIOM afin de favoriser la prise en charge rapide des patientes obèses infertiles. Des études prospectives de grande ampleur devraient permettre d'établir des recommandations sur la prise en charge et le suivi de l'infertilité de ces patientes obèses, de la période préconceptionnelle au post-partum.

BIBLIOGRAPHIE

1. Étude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. Disponible sur: /liste-des-actualites/etudeesteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-ladulte
2. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M *et al.* Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol*, 2000;151:1072-1079.
3. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*, 2010;316:172-179.
4. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*, 1994;5:247-250.
5. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T *et al.* Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)*, 2009;17:1070-1076.
6. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ *et al.* The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2013;14:95-109.
7. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S *et al.* Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002;81:147-150.
8. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*, 2014;20:153-174.
9. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM *et al.* An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*, 2010;25:253-264.
10. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ *et al.* Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 2008;23:324-328.
11. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ *et al.* Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril*, 2016;106:451-459.
12. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2007;22:414-420.
13. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*, 2011;29:507-513.
14. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA *et al.* Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*, 2013;100:1050-1058.e2.
15. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB *et al.* IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2013;28:2720-2727.
16. Koning AMH, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK *et al.* Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2012;27:457-467.
17. Schliep KC, Mumford SL, Ahrens KA *et al.* Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 2015;103:388-395.
18. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE *et al.* Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2008;23:1835-1839.28.
19. Luke B, Brown MB, Stern JE *et al.* Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*, 2011;26:245-252.
20. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, 2017;23:681-705.
21. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS *et al.* The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*, 2016;26:169-176.
22. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL *et al.* Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol*, 2016;128:104-112.
23. Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P *et al.*; BARIA-MAT Group. Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 2019;29:3722-3734.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

NOUVEAU

Sawis® Gé

diénogest 2 mg comprimé

Traitement de 2e intention de l'endométriose douloureuse (1,2)

Cette spécialité est un médicament de seconde intention après la contraception par œstroprogestatifs ou le Système Intra-Utérin au lévonorgestrel à 52 mg(2). Cette spécialité est un générique de Visanne® 2 mg, comprimé. Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.
Le médicament Sawis® Gé est remboursé à hauteur de 65% (remboursement Sec. Soc. et agrément collectivités). La boîte de 28 comprimés de diénogest 2 mg est au prix fabricant HT de 10,04 € et au prix public TTC de 11,71 €.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament :
http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
en flashant ce QR Code

(1) RCP Sawis® Gé 2019. **(2)** HAS-CNGOF Prise en charge de l'endométriose : démarche diagnostique et traitement médical - Décembre 2017.

GEDEON RICHTER

SAW-616-2020-01-01 19/10/69304991/PM/001