



Gynécologie et obstétrique

Rev Med Suisse 2012; 8: 92-5

C. Jaton
U. Meyer-Hamme
P. Petignat
B. Kayser
O. Irion
M. Boulvain

What's new in gynecology and obstetrics

Because of the lack of screening methods, ovarian cancer remains one of the major causes of mortality in gynecological oncology. Prevention by salpingectomy, based on a concept about the origin of serous carcinoma, may be proven effective in the future. Regarding cervical cancer, screening methods are improving and the benefit of HPV-HR testing has been recently demonstrated.

Metabolic requirements and exercise are modified during pregnancy. Present recommendations are for pregnant women to practice regular moderate exercise, as in a non-pregnant population. This guideline, despite being reasonable, is not based on strong evidence. A randomised trial is ongoing in our Department to evaluate the effects of exercise in women with gestational diabetes.

En raison d'un manque de moyen de dépistage, le cancer de l'ovaire reste une des causes majeures de mortalité en oncologie gynécologique. La prévention par salpingectomie, fondée sur un nouveau concept concernant l'origine du carcinome séreux de l'ovaire, pourrait dans un futur proche s'avérer efficace. Concernant le cancer du col de l'utérus, le dépistage s'affine et le bénéfice d'un test HPV-HR en première intention a été récemment démontré.

Les besoins nutritionnels et l'exercice sont modifiés pendant la grossesse. Les recommandations actuelles sont de pratiquer régulièrement pendant la grossesse un exercice modéré, comme dans la population non enceinte. Ces recommandations, bien que raisonnables, ne sont pas basées sur les résultats d'essais randomisés. Un essai clinique randomisé est en cours à la maternité des HUG pour valider cette approche chez les femmes présentant un diabète gestationnel.

PRÉVENTION DU CANCER DE L'OVAIRE

Le dépistage par échographie transvaginale et dosage sanguin du CA-125 n'est pas recommandé

Le bénéfice attendu d'un dépistage est une réduction de la mortalité tout en diminuant au maximum la morbidité des examens réalisés et le stress induit par ces derniers. L'essai clinique Prostate, Lung, Colon, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial¹ vient de livrer ses résultats (juin 2011). Cet essai a inclus près de 80 000 femmes âgées de 55 à 74 ans entre 1993 et 2001, dans dix centres de dépistage à travers les Etats-Unis. Les résultats de cette étude confirment une nouvelle fois l'absence de bénéfice d'un dépistage simultané par ces deux examens en termes de mortalité attribuable au cancer de l'ovaire.

Les nouvelles stratégies de prévention s'orientent vers la recherche de lésions précurseurs

L'absence d'outils de dépistage s'est traduite par un intérêt accru envers la compréhension de nouveaux mécanismes de carcinogenèse, le but étant d'apporter de nouvelles cibles pour le dépistage et la prévention. Pendant longtemps, les recherches se sont focalisées sur l'épithélium ovarien comme origine du cancer, mais plus récemment, elles s'orientent vers l'épithélium du pavillon tubaire.^{2,3}

Le cancer de l'ovaire pourrait être d'origine tubaire

De plus en plus de travaux favorisent l'hypothèse selon laquelle la majorité des carcinomes séreux de l'ovaire prendrait naissance dans l'épithélium distal des pavillons tubaires. C'est à ce niveau que la transformation maligne de cellules précancéreuses a été observée. Les carcinomes tubaires intraépithéliaux (TIC),⁴ isolés en étudiant les trompes de patientes porteuses de mutations des gènes *BRCA 1* et *2*, sont des lésions tubaires de types séreux et non invasifs partageant l'altération génétique prédominante des carcinomes séreux de haut grade. On les retrouve principalement au niveau des franges tubaires et avec une fréquence augmentée lors de l'examen histologique des trompes dans le cas de carcinomes



pelviens de haut grade classés selon les critères standards comme d'origine ovarienne ou péritonéale.⁵ Ces conclusions sont superposables dans des groupes de patientes non porteuses de ces mutations.⁶ De plus, l'étude oncomoléculaire de l'épithélium tubaire non néoplasique a permis d'isoler une altération précoce, dénommée *p53 signature*, révélant une forte activité en immunomarquage pour ce gène au niveau de foyers de muqueuses morphologiquement saines.⁷ Cette entité pourrait constituer une étape-clé du modèle oncogénétique des carcinomes séreux de haut grade.

Une prévention est-elle possible?

Si les cancers épithéliaux de «l'ovaire» prennent naissance dans le pavillon tubaire, la salpingectomie pourrait représenter une nouvelle stratégie de prévention. Chez les femmes porteuses de la mutation du gène *BRCA1-2*, l'ovariectomie et la salpingectomie bilatérale permettent de réduire le risque de cancer ovarien; la question actuelle est de savoir si la salpingectomie pourrait réduire ce risque dans la population générale. Il paraît prématuré de proposer une ablation prophylactique des trompes à toutes patientes ne désirant plus conserver leur fertilité; des études prospectives doivent encore être réalisées afin de vérifier si cette mesure apporte un bénéfice en termes de prévention et de mortalité du cancer de l'ovaire. Toutefois, la salpingectomie bilatérale en tant que méthode de prévention du cancer de l'ovaire devrait être discutée avec les patientes chez qui une hystérectomie simple ou une stérilisation tubaire est entreprise. Ce geste ne représente probablement qu'un faible risque chirurgical.

PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN

Le test HPV est plus sensible que le frottis cytologique

La supériorité des tests HPV de haut risque (HR-HPV) par rapport à la cytologie pour la détection des lésions précancéreuses et cancéreuses (CIN2+) a été clairement démontrée.⁸ Publiée en septembre 2011, l'étude ATHENA⁹ (Addressing THE need for advanced HPV diagnostics), effectuée auprès de plus de 47 000 femmes aux Etats-Unis, a montré que 10% des femmes étaient HPV positives et 6% avaient une cytologie anormale. Une femme sur dix atteintes d'une infection à HPV16 ou 18 avait déjà une lésion précancéreuse ou cancéreuse (CIN2+) alors que la cytologie était normale. Chez les femmes avec un diagnostic colposcopique de CIN3+, 92% étaient HPV+, mais seulement 53% avaient une cytologie anormale (ASC-US+).

Néanmoins, ce gain se fait au prix d'une perte non négligeable en termes de spécificité.

Le dépistage combiné HPV-cytologie ne semble pas apporter de bénéfice par rapport au dépistage HPV seul⁹

La combinaison des deux tests permettrait d'augmenter la sensibilité pour le dépistage des dysplasies sévères de moins de 5% (de 92% pour HPV seul à 96,7% pour la combinaison des deux), mais 35% de femmes en plus auraient un dépistage positif, conduisant donc à beaucoup de colposcopies inutiles.

Que faire en cas de HPV positif?

Le test HPV comme dépistage primaire permet d'identifier la maladie potentielle. En cas de positivité, un triage par cytologie semble une bonne approche pour identifier les femmes ayant besoin d'une colposcopie. En cas de cytologie ASCUS, l'information sur une infection HPV16 et/ou 18 a au minimum la même sensibilité que la cytologie, mais avec une meilleure fiabilité interobservateur. La détection de HPV16 et/ou 18 en combinaison avec une cytologie anormale a une meilleure sensibilité qu'une cytologie seule. Ainsi, en cas de test HPV positif non16/non18, une colposcopie pourrait n'être nécessaire qu'à partir d'une cytologie LSIL+.

A quand un dépistage par HPV en Suisse?

En novembre 2011, la Suède va démarrer un projet pilote pour l'introduction d'un dépistage primaire du cancer du col par un test HPV. Le Danemark ainsi que les Pays-Bas sont également en train de mettre en place un dépistage primaire par HPV. Avec ces programmes, on estime qu'un tiers en plus des dysplasies sévères seront dépistées par rapport au dépistage par cytologie standard. Le génotypage d'emblée de HPV16 et 18 contrebalance en partie la moins bonne spécificité des tests HPV. L'arrivée de cette révolution en termes de dépistage du cancer du col de l'utérus en Suisse n'est plus qu'une question de temps.

EXERCICE PENDANT LA GROSSESSE

La pratique régulière d'un exercice physique modéré est recommandée dans la population générale. Les bénéfices de cette pratique sur le risque cardiovasculaire et les conséquences du surpoids, entre autres, ne sont plus à démontrer. La pratique d'exercice modéré pendant la grossesse est aussi recommandée, mais les femmes enceintes ont tendance à diminuer leur niveau d'exercice habituel.¹¹

Sur quelles preuves ces recommandations sont-elles basées?

Les recommandations concernant l'activité physique pendant la grossesse sont basées plutôt sur des avis d'experts et des déductions logiques que sur des données valides. Peu d'études ont été réalisées chez la femme enceinte. Les études d'observation montrent en général des issues plus favorables chez les femmes pratiquant un exercice modéré au cours de la grossesse, par rapport à des femmes sédentaires.¹²⁻¹⁴ Ces études peuvent être entachées d'un biais important, qui s'apparente au *healthy worker effect*. En effet, une femme enceinte à risque d'issue défavorable va réduire sa pratique de l'exercice, ou être mise au repos. Des essais randomisés ont comparé un groupe de femmes allouées à des séances d'exercice supervisé, en plus de l'exercice habituel, à un groupe témoin ne pratiquant que l'exercice habituel.^{15,16} Ces études n'ont pas pu mettre en évidence de bénéfice cliniquement important, étant donné la taille d'échantillon réduite et la relative rareté des issues telles que l'accouchement prématuré, la prééclampsie ou le diabète. Les résultats pourraient même être interprétés comme étant en défaveur de l'exercice pendant la grossesse, étant donné une tendance



statistiquement non significative à l'augmentation du risque d'accouchement avant terme. Néanmoins, l'American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) recommande la pratique journalière de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (par exemple: la marche rapide) aux femmes enceintes, tout en reconnaissant que cette recommandation est basée sur des preuves fragiles.¹¹

Résultats des études conduites à la Maternité des Hôpitaux universitaires de Genève

Nous avons conduit une étude pour évaluer la dépense énergétique et les variations de la fréquence cardiaque en fin de grossesse, pendant le travail, et lors de l'accouchement.¹⁷⁻¹⁹ Nous avons aussi comparé la dépense énergétique chez les femmes entraînées à celle des femmes n'ayant pas pratiqué d'activité physique durant la grossesse. Il en ressort que les besoins métaboliques en fin de grossesse augmentent de 400 kcal/jour et qu'il n'est donc pas nécessaire que la femme enceinte «mange pour deux». Le «fitness» est important pendant la grossesse, car il permet de mieux supporter l'effort nécessaire lors du travail d'accouchement. Nos résultats montraient aussi que les femmes pratiquant un exercice régulier avaient moins de césariennes que les femmes moins entraînées, mais ceci demande confirmation dans une plus grande cohorte.

Effet de l'obésité pendant la grossesse

L'obésité devient un problème majeur de santé publique, ce qui pourrait avoir un impact sur les issues de la grossesse. Les données disponibles montrent que les femmes obèses sont un groupe à haut risque pendant la grossesse. La croissance du fœtus et du placenta est perturbée et des complications métaboliques chez la mère sont plus fréquentes. De plus, l'environnement intra-utérin chez la femme obèse pourrait influencer les issues à long terme chez l'enfant. Tant le retard de croissance intra-utérin (hypothèse de Barker) que l'exposition à l'hyperglycémie sont des facteurs de risque pour le syndrome métabolique dans la vie future. Néanmoins, les conseils nutritionnels doivent être prudents pendant la grossesse, pour éviter les carences maternelles qui pourraient aussi avoir des répercussions. A ce jour, peu d'efforts de recherche ont été réalisés pour évaluer l'effet de l'exercice physique pour prévenir les effets délétères de l'obésité pendant la grossesse.

Bénéfice de l'exercice dans une population de femmes enceintes

Certaines études suggèrent que la pratique d'une activité physique régulière pourrait prévenir la prééclampsie et le diabète gestationnel. Des preuves solides de ces bénéfices pourraient être apportées par les essais randomisés qui sont en cours. Les résultats d'un essai randomisé récemment publié sont néanmoins décevants, car ils ne montrent pas de diminution du risque de diabète grâce à l'exercice, dans une population non obèse.²⁰

Bénéfice de l'exercice physique en cas de diabète gestationnel

La grossesse représente un stress pour le pancréas, qui doit pouvoir faire face à une résistance transitoire à l'insu-

line. Cette résistance est causée par certaines hormones présentes lors de la grossesse. Le diabète gestationnel est dépisté systématiquement entre 24 et 28 semaines. Quand un diabète gestationnel est diagnostiqué, nous surveillons les glycémies (autocontrôles des glycémies capillaires) et prescrivons à la femme un régime adapté. Si, malgré le régime, les glycémies dépassent certaines valeurs (5,3 mmol/l à jeun et 8 mmol/l en postprandial), des injections d'insuline sont prescrites. Les injections d'insuline sont assez désagréables pour les femmes, elles peuvent présenter des hypoglycémies et doivent souvent adapter les doses aux résultats de la glycémie. Un programme d'exercice pourrait diminuer la surcharge en glucose et la résistance à l'insuline. Quelques essais cliniques randomisés ont été conduits, mais leur faible taille d'échantillons ne permet pas de conclure à l'efficacité de cette intervention.^{21,22} Nous conduisons actuellement un essai randomisé dont l'objectif est d'évaluer un programme d'exercice, en plus du régime, pour diminuer les besoins d'insuline chez les femmes présentant un diabète gestationnel.

Les femmes du groupe «exercice» reçoivent des conseils concernant leur dépense énergétique adaptés à leur situation. En général, cela consistera en une séance hebdomadaire d'exercice supervisée par un maître de sport et la recommandation de pratiquer au moins 30 minutes de marche rapide journalière. Ce programme d'exercice sera adapté à chaque situation, et remplacé ou complété par des exercices des membres supérieurs si la marche n'est pas faisable. Les femmes du groupe témoin sont prises en charge de la manière habituelle, sans influencer leur niveau d'exercice. La mesure d'issue principale de notre étude est le pourcentage de femmes chez qui une prescription d'insuline sera nécessaire.

Cette étude bénéficie d'une collaboration multidisciplinaire et du financement dans le cadre des projets du Centre de recherche clinique. Grâce à ce projet, nous espérons produire des résultats valides qui guideront la prise en charge des femmes chez qui un diabète gestationnel est diagnostiqué. Un exercice physique adapté est réalisable par la femme enceinte et, s'il produit un bénéfice, cette intervention pourrait être introduite dans la routine de la prise en charge du diabète gestationnel.

Quelles recommandations pour les femmes enceintes?

La sédentarité et l'obésité sont de plus en plus présentes comme facteurs de risque lors de la grossesse et ces facteurs peuvent constituer un risque pour le futur du fœtus.^{23,24} Les recommandations actuelles concernant l'exercice sont basées sur des données fragiles et mériteraient d'être validées dans le cadre d'essais randomisés de grande taille d'échantillons. Des conseils nutritionnels et la recommandation d'exercice modéré sont certainement raisonnables pendant la grossesse. En résumé, durant la grossesse, il faut recommander à la femme enceinte de manger pour un mais faire de l'exercice pour deux, malgré le manque de preuves solides pour valider ce slogan. ■



Implications pratiques

- > A l'heure actuelle, aucun moyen de dépistage n'a montré de bénéfice en termes de réduction de la mortalité du cancer de l'ovaire. L'échographie transvaginale et/ou le dosage sanguin du CA-125 effectué de routine ne sont pas recommandés
- > Le rapport risque-bénéfice d'une salpingectomie bilatérale comme prévention potentielle du cancer de l'ovaire devrait être exposé aux patientes qui subiront une hystérectomie simple ou une stérilisation tubaire
- > La prévention de l'obésité et de la sédentarité constitue un objectif majeur du gynécologue-obstétricien, en tant que médecin de premier recours
- > Durant la grossesse, la pratique régulière d'une activité physique d'intensité modérée est recommandée

Adresses

Drs Cesar Jatton, Ulrike Meyer-Hamme, Patrick Petignat et Olivier Irion
Pr Michel Boulvain
Département de gynécologie et d'obstétrique
HUG, 1211 Genève 14
michel.boulvain@hcuge.ch

Dr Bengt Kayser
Institut des sciences du mouvement et de la médecine du sport
Université de Genève
1211 Genève 4

Bibliographie

- 1 Buys SS, Partridge E, Black A et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The Prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) Cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:2295-303.
- 2 * Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insight into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008;26:5284-93.
- 3 ** Salvador S, Gilks B, Köbel M, et al. The fallopian tube: Primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:58-64.
- 4 Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-6.
- 5 Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinoma of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-16.
- 6 Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
- 7 Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35.
- 8 Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- 9 Castle PE, Stoler MH, Wright TC, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880-90.
- 10 de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
- 11 Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American college of obstetricians and gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med* 2003;37:6-12.
- 12 Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, et al. Exercise in pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:516-29.
- 13 Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-52.
- 14 Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, et al. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003;41:1273-80.
- 15 Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000180.
- 16 Haakstad LA, Bo K. Exercise in pregnant women and birth weight: A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:66.
- 17 Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Pregnancy-related changes in activity energy expenditure and resting metabolic rate in Switzerland. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1185-91.
- 18 Söhnchen N, Melzer K, Tejada BM, et al. Maternal heart rate changes during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:173-8.
- 19 Melzer K, Schutz Y, Soehnchen N, et al. Effects of recommended levels of physical activity on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:266.e1-6.
- 20 Stafne SN, Salvesen K, Romundstad PR, et al. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:29-36.
- 21 Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004225.
- 22 de Barros MC, Lopes MA, Francisco RP, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:556. e1-6.
- 23 King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006;26:271-91.
- 24 Catalano PM. Obesity and pregnancy – the propagation of a vicious cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3505-6.

* à lire

** à lire absolument