



Gynécologie

Rev Med Suisse 2009; 5: 106-9

A. Ambrosetti
P. Petignat
B. Martinez de
Tejada
M. Boulvain

Gynaecology

Treatment of cancer in young women have an impact on reproduction. It is now possible to preserve or restore fertility following therapy. Implementation of these techniques should be started before anticancer treatment. We also comment a randomised trial comparing two sequences in advanced ovarian cancer: surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy followed by surgery. The results of this trial showed a similar efficacy of the two options. A new treatment of dysplasia of the vulva (imiquimod) has been shown effective.

Obstetrics

Neonatal sepsis, despite a low incidence, is a frequent concern for perinatologists. Recommendations including identification by antenatal culture and intrapartum antibiotic treatment of women colonised by group B streptococcus are questionable in our context. Recent development of PCR-based techniques may improve the detection of women and thus the prevention of sepsis.

Gynécologie

Lors de cancers chez la femme jeune, les traitements anticancéreux peuvent avoir un impact sur la fertilité. Il est possible de proposer plusieurs méthodes de procréation médicalement assistée pour préserver ou restaurer les possibilités d'avoir un enfant à l'issue des thérapies. La plupart de ces méthodes doivent être mises en œuvre avant le début des traitements. Dans le cadre du traitement du cancer de l'ovaire de stade avancé (stade III-IV), l'étude randomisée de la European organization for research and treatment of cancer (EORC), comparant chirurgie première plus chimiothérapie à chimiothérapie première plus chirurgie, a permis de valider le concept de chimiothérapie néoadjuvante.

Obstétrique

La septicémie néonatale, malgré son incidence faible, est une préoccupation fréquente en périnatalogie. Les recommandations internationales concernant le dépistage des femmes colonisées et l'administration d'antibiotiques en cours de travail sont difficiles à appliquer dans notre contexte. Les développements récents des techniques PCR pourraient nous aider à prévenir cette pathologie dramatique.

GYNÉCOLOGIE

Préserver la fertilité chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer

Les traitements contre le cancer ont considérablement évolué ces dernières années et ont permis d'améliorer la durée de vie des personnes atteintes. Toutefois, cette amélioration du pronostic s'accompagne souvent chez les patientes jeunes d'une altération de la fertilité et d'une insuffisance ovarienne précoce. Selon le type de cancer et de thérapie envisagé, le médecin doit être à même d'orienter la patiente vers des options visant à préserver les chances d'avoir un enfant à l'issue des traitements.

Les avancées dans le domaine de la procréation médicalement assistée permettent actuellement de proposer plusieurs options. Le facteur temps est primordial dans cette prise en charge, puisque les options doivent être discutées et mises en œuvre avant le début des traitements. La séquence de la prise en charge oncologique ne devant pas être modifiée ou retardée, ceci pour ne pas compromettre les chances de guérison.

Les différentes options chez une patiente jeune présentant une maladie oncologique visant à conserver la fertilité sont décrites ci-après ainsi que dans le [tableau 1](#).

Fécondation in-vitro (FIV)

La FIV est clairement à ce jour la technique la plus efficace pour préserver la fertilité. Elle est généralement réservée aux patientes en couple avec un partenaire masculin. Un prélèvement d'ovocytes est proposé et suivi d'une fécondation avec le sperme du partenaire. Le zygote obtenu sera congelé et utilisé à l'issue du traitement oncologique, lorsque le couple le souhaite. Il est également possible



Tableau 1. Méthodes de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte d'un cancer

Options	Particularités
Fécondation in vitro (FIV) d'urgence	Technique la plus efficace. Nécessite une stimulation hormonale et un intervalle entre 20 et 30 jours avant de débiter une chimiothérapie
Maturation folliculaire in vitro	Consiste en un prélèvement d'ovocytes immatures. La maturation folliculaire est effectuée in vitro (MIV)
Congélation de tissus ovariens	Indication réservée chez la femme jeune (< 35 ans) ayant des chances très réduites ou nulles de conserver une fonction ovarienne après traitement
Suppression ovarienne par Gn-RHa	Effet protecteur possible de la fonction ovarienne (en cours d'évaluation)

de congeler des ovocytes qui seront ensuite utilisés dans le cadre d'une FIV lors d'un projet ultérieur d'enfant. Les taux de succès sont pour l'instant moins bons que ceux de la congélation d'un zygote.¹ Ces méthodes ont l'inconvénient de nécessiter une stimulation hormonale qui peut être contre-indiquée en cas de cancers sensibles aux hormones. Des protocoles de stimulation ovarienne utilisant le létrozole et le tamoxifène ont montré des résultats encourageants qui permettraient d'éviter l'exposition de ces patientes aux stimulations œstrogéniques.² Toutefois, l'effet de la stimulation ovarienne sur le risque de récurrence à long terme ainsi que le risque de tératogénicité des composés utilisés ne sont pas encore connus.

Maturation folliculaire in vitro

La maturation ovocytaire in vitro (MIV) consiste à prélever des ovocytes immatures pour ensuite effectuer leur maturation en laboratoire. La MIV ne nécessite pas de stimulation ovarienne et permet ainsi d'éviter les inconvénients liés à celle-ci. Malgré son caractère encore expérimental, la MIV constitue une alternative thérapeutique. Plusieurs centaines d'enfants sont déjà nés grâce à cette technique, bien que les taux d'implantations et de grossesses semblent inférieurs à ceux observés après une FIV conventionnelle.

Congélation de tissu ovarien

La congélation de tissu ovarien et sa réimplantation afin d'obtenir une grossesse spontanée ou par FIV sont une autre possibilité. Idéalement, le prélèvement est effectué par laparoscopie. Il offre ainsi la possibilité de débiter un traitement de chimiothérapie le lendemain de l'intervention. L'examen d'un fragment du tissu ovarien prélevé doit exclure une éventuelle localisation secondaire du cancer, l'autogreffe pouvant provoquer une reprise de la maladie initiale. Le tissu ovarien est congelé dans l'attente d'une utilisation une fois la patiente guérie de son cancer. Il peut aussi permettre de restituer une sécrétion hormonale. Malheureusement, la décongélation et la réimplantation entraînent une perte importante de la réserve ovarienne. Cette technique s'adresse à des femmes jeunes (< 35 ans) pour qui le risque d'infertilité est certain (hémopathies malignes, tumeurs solides de la jeune fille (sarcome)). La première grossesse a été rapportée en 2000 et, depuis, plusieurs études ont rapporté des enfants nés d'autogreffe.

Utilisation d'agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH entraînent un état de ménopause chimique transitoire qui est réversible à l'arrêt du traitement. On présume que la mise au repos des ovaires avant et pendant une chimiothérapie est susceptible de conférer un effet protecteur pour la fertilité à venir. Plusieurs essais cliniques non randomisés soutiennent cette hypothèse qui est encore évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

Quel rôle pour le médecin qui annonce un cancer chez une femme jeune ?

Dans la pratique clinique, il s'agit d'un sujet délicat à la fois pour les femmes qui viennent d'apprendre leur maladie, et pour le médecin souvent non formé à cette approche. Les conditions de la première consultation, consacrée à l'annonce du diagnostic et à la planification des traitements, ne permettent souvent pas d'aborder directement les problèmes liés à la fertilité. Les médecins devraient toutefois être à même d'aborder ce sujet et de proposer à ces jeunes patientes des pistes concrètes avant de débiter les traitements oncologiques. Il est important d'informer la patiente des limites de ces méthodes.

En résumé, il existe des circonstances où une conservation de la fertilité est possible et doit être proposée aux patientes jeunes présentant un cancer dont le traitement est à risque de provoquer une infertilité. Chaque situation nécessite une évaluation minutieuse multidisciplinaire afin de déterminer ce que peut apporter la médecine de la reproduction.

En Suisse romande, il existe depuis 2006 un groupe de travail «Fertilité et cancer» réunissant des médecins spécialistes de l'oncologie, de la chirurgie et de la médecine de la reproduction. Le groupe a pour but d'aider le médecin en charge d'une patiente présentant un cancer et désirant une conservation de la fertilité, en proposant une évaluation multidisciplinaire de la situation. Ainsi en Suisse romande, il a été mis en œuvre pour une trentaine de jeunes patientes présentant un cancer un traitement visant à conserver la fertilité. Des recommandations pour différents types de cancers ont été rédigées par ce groupe de travail et sont actuellement disponibles sur le site du Groupement romand de la Société suisse de gynécologie obstétrique (www.grssgo.ch).³



Cancer de l'ovaire : chirurgie première ou chimiothérapie ?

Traditionnellement, on considérait que les patientes atteintes d'un cancer ovarien avancé avaient une survie prolongée lorsque le traitement débutait par une chirurgie de cytoréduction optimale suivie de chimiothérapie. La chirurgie de cytoréduction est associée à une morbidité significative, notamment en cas de geste «ultra-radical». La question était de savoir si, plutôt que d'opérer d'emblée toutes les malades, il ne vaudrait pas mieux évaluer la «résécabilité» des lésions. En cas de tumeur «résécable», une chirurgie première est proposée tandis qu'en cas de tumeur «non résécable», le traitement débute par trois cures de chimiothérapie puis une chirurgie d'intervalle (figure 1).

C'est à cette question que l'essai de l'European organization for research and treatment of cancer (EORC) a répondu.⁴ Les résultats disponibles sous forme d'abstract montrent qu'après un suivi de 4,8 ans, la survie à cinq ans est la même (HR 0,98 ; IC : 0,85-1,14) que l'on débute par une chirurgie ou par une chimiothérapie. Cette étude valide la chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer ovarien avancé (stade III-IV). L'approche néoadjuvante a pour avantage d'évaluer la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie et d'améliorer la résécabilité.

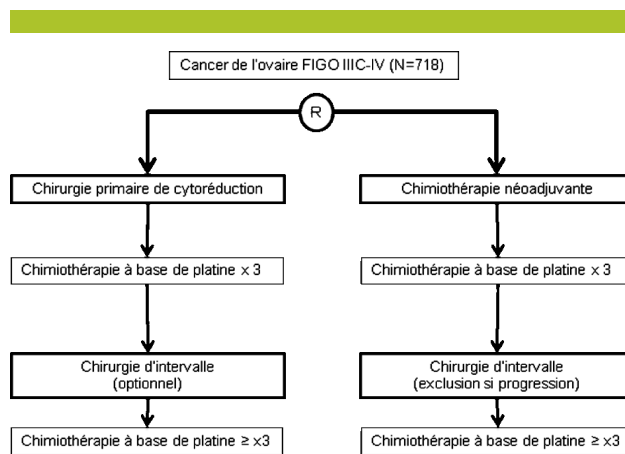


Figure 1. Chirurgie ou chimiothérapie première lors de cancer ovarien de stade avancé (FIGO III-IV)

Dysplasie vulvaire : utilité de l'imiquimod démontrée dans une étude randomisée

En pratique gynécologique, l'imiquimod (Aldara), premier produit d'une nouvelle classe d'immunomodulateurs avait déjà montré son efficacité dans le traitement des lésions induites par les papillomavirus humains (condylomes vulvaires) en stimulant l'immunité du sujet infecté. Dans le traitement des dysplasies vulvaires, son efficacité avait été suggérée par des études d'observation. Pour la première fois, une étude randomisée a comparé l'Aldara à un placebo chez 52 patientes présentant une dysplasie vulvaire de grades II et III, pendant vingt semaines à raison de deux applications par semaine.⁵ Une réduction de la taille des lésions a été observée chez 81% des patientes traitées avec Aldara versus 0% chez celles traitées par placebo après vingt semaines de traitement. Une disparition

complète des lésions a été observée chez 34% des patientes traitées par Aldara qui sont restées sans lésion après une année de suivi. D'utilisation facile, présentant peu d'effets secondaires, il semble offrir une voie thérapeutique d'avenir pour les dysplasies vulvaires.

OBSTÉTRIQUE

Prévention de la septicémie néonatale

Le sepsis néonatal à streptocoque du groupe B est très rare (0,4/1000 naissances aux Hôpitaux universitaires de Genève), mais reste un souci constant pour les néonatalogues. La prévention par une antibioprofylaxie en cours de travail d'accouchement est un moyen efficace pour diminuer le risque de contamination du nouveau-né et le risque de septicémie.⁶ Le problème consiste à identifier les femmes qui sont porteuses au moment de l'accouchement et dont les enfants pourraient bénéficier de cette prévention.

La Société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO) recommande le dépistage des femmes colonisées par cette bactérie par une culture recto-vaginale réalisée en fin de grossesse, en suivant les guides de pratique des Centers for disease control (CDC).⁷ Cette pratique a ses limites, car de nombreuses femmes ne sont plus porteuses au moment de l'accouchement, alors que d'autres seront colonisées à ce moment précis malgré la culture négative en fin de grossesse. Nous avons montré que dans notre contexte épidémiologique, cette stratégie est très coûteuse et pourrait avoir comme conséquence de favoriser la sélection d'autres bactéries responsables de septicémie néonatale (*E. Coli*).⁸ Un des facteurs limitant important est la corrélation imparfaite entre la colonisation en fin de grossesse et lors de l'accouchement. Etant donné que les résultats d'une culture réalisée en cours de travail ne sont pas disponibles à temps pour la prophylaxie, il faudrait disposer d'un test rapide permettant d'identifier correctement les femmes en cours de travail. Un test basé sur l'amplification des acides nucléiques (PCR), identifiant le streptocoque du groupe B en moins d'une heure a été mis au point.⁹ La sensibilité de ce test est élevée (80-100% suivant les études). La spécificité est plus difficile à interpréter, car il se peut que les «faux positifs» de la PCR soient en fait des «faux négatifs» de la culture.

La difficulté pour mettre en place ce test dans la pratique est que, pour le réaliser dès l'admission pour l'accouchement, il faudrait un technicien de laboratoire 24 h sur 24. De plus, on doit tenir compte du délai pour l'envoi du prélèvement et la réception du résultat, alors qu'il faut que l'antibioprofylaxie soit administrée pendant au moins quatre heures pour être efficace.

Récemment, un appareil réalisant sans intervention humaine toutes les étapes préanalytiques (extraction du DNA...), ainsi que l'analyse PCR, a été mis au point. Le test pourrait donc être réalisé en salle d'accouchement par du personnel non spécialisé. Nous avons testé cet appareil dans notre service, en collaboration avec le Laboratoire de microbiologie (Pr J. Schrentzel). Les résultats sont très encourageants et la technique est fiable. Cette stratégie permet d'identifier 80% des femmes colonisées par le strepto-



coque du groupe B plus de quatre heures avant l'accouchement, le temps nécessaire pour administrer au moins deux doses d'antibiotiques. Il faut tenir compte dans l'interprétation de ce résultat que les femmes qui accouchent rapidement n'auraient de toute façon pas pu bénéficier d'une antibioprofylaxie avec la stratégie classique. Un nombre important de femmes colonisées selon le test basé sur la PCR n'est pas identifié par la culture. Le risque de septicémie néonatale en cas de PCR positive (présence de DNA provenant de streptocoque du groupe B) malgré une culture négative n'est pas connu. Il pourrait s'agir de persistance de traces d'une infection passée, sans risque pour le nouveau-né, mais aussi d'une colonisation réelle faussement négative par la culture.

Un avantage du test PCR en cours de travail concerne les femmes accouchant avant terme, n'ayant pas bénéficié d'une culture à la consultation prénatale. Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement à risque de développer un sepsis néonatal. Cette nouvelle stratégie pourrait donc bénéficier aux nouveau-nés les plus à risque qui, actuellement, s'ils bénéficient d'une antibioprofylaxie visant le streptocoque du groupe B basée sur les facteurs de risque dont la prématurité fait partie, risquent d'être contaminés par d'autres bactéries devenues résistantes aux antibiotiques. Pour limiter ce risque, nous avons collaboré avec le Laboratoire de microbiologie pour développer un test, basé sur la PCR, qui identifierait non seulement le streptocoque du groupe B mais aussi les souches de *E. Coli* responsables de sepsis néonatal. Dans ce but, nous avons

analysé le génome de souches de *E. Coli*, conservées au Laboratoire, et isolées chez des nouveau-nés ayant été victimes de septicémie dans la première semaine de vie. Cette analyse nous a permis de trouver certains facteurs communs qui pourraient identifier ces *E. Coli* «dangereux». Une étude dans notre maternité a montré que 5 à 20% des femmes sont porteuses de ces bactéries potentiellement dangereuses lors de l'accouchement. La signification clinique de cette colonisation, ainsi que l'efficacité d'une adaptation de l'antibioprofylaxie visant le streptocoque du groupe B chez ces femmes est inconnue, mais pourrait faire l'objet de recherches dans les années à venir.

Malgré les limites évoquées plus haut, une stratégie visant à identifier la colonisation par le streptocoque du groupe B en cours de travail basée sur la PCR a certains avantages par rapport à la stratégie classique (culture en fin de grossesse). La mise en pratique de ces résultats prometteurs devrait permettre d'améliorer la prise en charge des femmes en cours de travail, en limitant l'exposition aux antibiotiques des femmes et de leur nouveau-né. ■

Adresse

Drs Alexandra Ambrosetti et Patrick Petignat
Service de gynécologie, Unité d'oncogynécologie chirurgicale
Drs Begoña Martínez de Tejada et Michel Boulvain
Service d'obstétrique, Unité de développement
Département de gynécologie et d'obstétrique
HUG, 1211 Genève 14

Bibliographie

- * www.grssgo.ch. Recommandations publiées sur le site internet du Groupement romand de la Société suisse de gynécologie et obstétrique, mars 2008.
- Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:287-96.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:422-34.
- * Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery versus upfront cytoreductive surgery followed by chemotherapy with or without interval debulking surgery in patients with stage IIIIC or IV ovarian epithelial, peritoneal, or fallopian tube cancer. *IGCS 2008*, Bangkok.
- * van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJW, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358:1465-73.
- Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000115.
- * Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.
- * Stan CM, Boulvain M, Bovier PA, et al. Choosing a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal sepsis: Economic evaluation. *Bjog* 2001;108:840-7.
- Bergeron MG, Ke D, Menard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery (see comments). *N Engl J Med* 2000;343:175-9.

* à lire

** à lire absolument