

**COLLÈGE
NATIONAL DES
GYNÉCOLOGUES ET
OBSTÉTRICIENS
FRANÇAIS**

MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE

PUBLIÉES PAR B. HÉDON, P. DERUELLE, O. GRAESSLIN

2016

DIFFUSION VIGOT – PARIS

Mises à jour en gynécologie

Responsables des sessions des 40^{es} Journées nationales du CNGOF

Gynécologie médicale

J. Belaisch-Allart, M. Scheffler, B. Guigues

Techniques chirurgicales

P. Descamps, H. Fernandez, P. Deruelle, O. Graesslin

Fertilité

J.P. Ayel, M. Grynberg

Gynéco-pathologie

J.L. Brun, J.L. Benifla

Colposcopie

J.L. Mergui, X. Carcopino, J. Gondry

Ménopause

P. Lopès, F. Trémollières

Pathologies mammaires et cancer du sein

E. Daraï, C. Coutant, O. Graesslin

Pelvipérinéologie

P. Marès, O. Graesslin

Algies pelviennes

M.É. Sanselme-Cardenas

Recommandations pour la pratique clinique

H. Marret, X. Fritel, X. Deffieux



Mises à jour en gynécologie

Première partie

Gynécologie médicale

page 27

Deuxième partie

Techniques chirurgicales

page 75

Troisième partie

Fertilité

page 209

Quatrième partie

Gynéco-pathologie

page 263

Cinquième partie

Colposcopie

page 351

Sixième partie

Ménopause

page 461

Septième partie

Pathologies mammaires et cancer du sein

page 535

Huitième partie

Pelvipérinéologie

page 585

Neuvième partie

Algies pelviennes

page 649

Dixième partie

Recommandations pour la pratique clinique

page 689

PUBLICATIONS DU COLLÈGE

MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE :

TOME I : 1977 – Numéro spécial du *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Tome 7, n° 3 bis, 1978 (épuisé).

TOME II :	1978	TOME XV :	1991	TOME XXVIII :	2004
TOME III :	1979	TOME XVI . . . :	1992	TOME XXIX . . :	2005
TOME IV :	1980	TOME XVII . . . :	1993	TOME XXX . . . :	2006
TOME V :	1981	TOME XVIII . . :	1994	TOME XXXI . . :	2007
TOME VI :	1982	TOME XIX . . . :	1995	TOME XXXII . . :	2008
TOME VII :	1983	TOME XX :	1996	TOME XXXIII . :	2009
TOME VIII . . . :	1984	TOME XXI . . . :	1997	TOME XXXIV . :	2010
TOME IX :	1985	TOME XXII . . . :	1998	TOME XXXV . . :	2011
TOME X :	1986	TOME XXIII . . :	1999	TOME XXXVI . :	2012
TOME XI :	1987	TOME XXIV . . :	2000	TOME XXXVII . :	2013
TOME XII :	1988	TOME XXV . . . :	2001	TOME XXXVIII . :	2014
TOME XIII . . . :	1989	TOME XXVI . . :	2002	TOME XXXIX . . :	2015
TOME XIV . . . :	1990	TOME XXVII . . :	2003		

MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE MÉDICALE :

TOME I :	2002	TOME VI :	2007	TOME XI :	2012
TOME II :	2003	TOME VII :	2008	TOME XII :	2013
TOME III :	2004	TOME VIII . . . :	2009	TOME XIII :	2014
TOME IV :	2005	TOME IX :	2010	TOME XIV :	2015
TOME V :	2006	TOME X :	2011		

L'ÉVALUATION DES SOINS EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
pour les étudiants du deuxième cycle d'études médicales

LA RESPONSABILITÉ MÉDICO-LÉGALE
EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE (épuisé)

L'ENSEIGNEMENT EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

ENVIRONNEMENT DE LA NAISSANCE

APPORT DE L'ÉCHOGRAPHIE EN OBSTÉTRIQUE

LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA STÉRILITÉ

LA PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE, DE L'ACCOUCHEMENT ET
DU NOUVEAU-NÉ SELON LEUR NIVEAU DE RISQUE

ÉDITEUR

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

91 boulevard de Sébastopol – 75002 PARIS

Paris © CNGOF 2016

Diffusion : VIGOT

23 rue de l'École de Médecine – 75006 PARIS

Tél. : 01 43 29 54 50

Niveaux de preuve et grades des recommandations selon la HAS cités par certains auteurs

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1 (NP1) Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées</p>	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2 (NP2) Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte</p>	<p>B Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3 (NP3) Études cas-témoins</p> <p>Niveau 4 (NP4) Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas</p>	<p>C Faible niveau de preuve</p>

Le CNGOF remercie les relecteurs des textes
pour leur contribution :

- Jean-Philippe AYEL
- Joëlle BELAISCH-ALLART
- Jean-Louis BENIFLA
- Jean-Luc BRUN
- Xavier CARCOPINO
- Charles COUTANT
- Emile DARAÏ
- Olivier GRAESSLIN
- Mickaël GRYNBERG
- Brigitte LETOMBE
- Patrice LOPÈS
- Pierre MARÈS
- Jean-Luc MERGUI
- Pia de REILHAC
- Marie-Élisabeth SANSELME-CARDENAS
- Michèle SCHEFFLER
- Florence TRÉMOLLIÈRES

Première partie
Gynécologie médicale

TABLE DES MATIÈRES

Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques, familiaux et environnementaux	29
E. DARAI, J. COHEN, S. BENDIFALLAH, M. BALLESTER (Paris)	
Endométriose et fertilité	45
J.M. ANTOINE (Paris)	
Endométriose et préservation de la fertilité	53
J.L. POULY, C. VALDEYRON, A.S. GREMEAU, F. BRUGNON, L. JANNY, L. DEJOU-BOUILLET, M. CANIS, N. BOURDEL (Clermont-Ferrand)	
Contraception et endométriose	63
G. PLU-BUREAU, S. GEOFFRON, J. HUGON-RODIN (Paris)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Deuxième partie
Techniques chirurgicales

TABLE DES MATIÈRES

Chirurgie tubaire dans un contexte d'infertilité : quand être conservateur ou radical ?	77
A. WATRELOT, G. CHAUVIN (Lyon)	
Chirurgie du fibrome après traitement par SPRM : un nouveau challenge	93
A. AGOSTINI (Marseille)	
Endométriose de la cloison recto-vaginale : technique du <i>shaving</i>	99
M. CANIS, R. BOTCHORISHVILI, N. BOURDEL, B. RABISCHONG, A.S. GREMEAU, S. CURINIER, P. BOUCHET, C. CHAUFFOUR, S. CAMPAGNE, J.L. POULY, S. MATSUZAKI (Clermont-Ferrand)	
Chirurgie de la rectocèle : technique opératoire	115
G. GIRAUDET, M. COSSON (Lille)	
La simulation en gynécologie-obstétrique en 2016 : mythe ou réalité ?	123
G. LEGENDRE, P.E. BOUET, P. GILLARD, P. DESCAMPS (Angers)	
Colonne 3D + instruments robotisés : alternatives aux robots ?	129
P. CAPMAS, H. FERNANDEZ (Le Kremlin-Bicêtre)	

Chirurgie rectale conservative <i>versus</i> résection colorectale pour endométriose sévère du rectum : résultats préliminaires de l'essai randomisé ENDORE	135
H. ROMAN, E. HUET, H. KHALIL, C. ZACCHAROPOULOS, E. DARAI, P. COLLINET, J.J. TUECH (Rouen, Paris, Lille)	
Hystérectomie par voie vaginale : si le volume n'était pas un obstacle	139
M. MATURA-BEDOUHENE, J. BOUYOU, H. FERNANDEZ (Le Kremlin-Bicêtre)	
Techniques de lymphadénectomie pelvienne : du ganglion sentinelle au curage pelvien traditionnel	151
M. BALLESTER, S. BENDIFALLAH, S. ZILBERMAN, E. DARAI (Paris)	
Réparation prénatale des myéломéningocèles	163
J.M. JOUANNIC, S. FRISZER, F. DHOMBRES, F. DI ROCCO, A. RIGOUZZO, C. GAREL, L. GUILBAUD, V. FORIN, M.L. MOUTARD, M. ZERAH (Paris)	
Cerclage à chaud ou de sauvetage	175
D. RIETHMULLER, N. MOTTET, A. BOURTEMBOURG, R. RAMANAH (Besançon)	
Cerclage par bandelette cervico-isthmique par voie vaginale : technique de Fernandez	189
H. FERNANDEZ, A.G. POURCELOT, P. CAPMAS (Le Kremlin-Bicêtre)	
Cerclage par bandelette : la voie cœlioscopique	199
A.S. GREMEAU, J.L. POULY, M. CORVAISIER, B. RABISCHONG, M. CANIS, N. BOURDEL, D. GALLOT (Clermont-Ferrand)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Troisième partie
Fertilité

TABLE DES MATIÈRES

PGS pour âge maternel : évidences, résultats et conséquences pratiques	211
A. PELLICER, C. RUBIO (Rome, Italie ; Valence, Espagne)	
Anomalies de la réceptivité endométriale : quel impact ? Quelles explorations ? Quelle prise en charge ?	215
F. LEPELIER, T. FRÉOUR, P. BARRIÈRE (Nantes)	
Le <i>freeze all</i> : quelles indications en 2016 ?	231
H. GRONIER, J.P. AYEL (Paris)	
La progestérone diagnostique et thérapeutique	237
C. SONIGO, H. GRONIER, J. BÉNARD, A. SEROKA, C. VINOLAS, I. CÉDRIN-DURNERIN, M. GRYNBERG (Bondy, Paris)	
État des lieux des greffes utérines	249
P. PIVER, T. GAUTHIER, Y. AUBARD (Limoges)	
Prise en charge du stress et des émotions associés à l'infertilité : la place des approches cognitivo-comportementales	255
N. RAPOPORT-HUBSCHMAN (Paris)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Quatrième partie
Gynéco-pathologie

TABLE DES MATIÈRES

Mieux comprendre l'étiopathologie par la biologie moléculaire	265
B. BORGHESE, D. VAIMAN, C. CHAPRON (Paris)	
Polymorphisme des lésions en anatomie pathologique	277
P.A. JUST (Paris)	
Endométriose et cancer	289
M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN (Lyon)	
Endométriose : l'imagerie suffit-elle à faire le diagnostic ? ..	295
P. TAOUREL (Montpellier)	
L'analyse morphologique peut-elle expliquer les manifestations cliniques de l'endométriose ?	307
J.C. NOËL (Bruxelles, Belgique)	
Traitement des endométriomes : comment préserver le capital folliculaire ?	309
Y. AUBARD, P. PIVER, T. GAUTHIER (Limoges)	
Adénomyose : quelles sont les alternatives à l'hystérectomie ?	319
A. FROELIGER, M. HAUDIQUET, J.L. BRUN (Bordeaux)	
Stratégies thérapeutiques face à l'endométriose profonde avec atteinte digestive	331
H. ROMAN, J.J. TUECH (Rouen)	

Stratégies thérapeutiques face à l'endométriose profonde sans atteinte digestive	341
M. BALLESTER, J. COHEN, E. MATHIEU D'ARGENT, J.M. ANTOINE, N. CHABBERT-BUFFET, E. DARAI (Paris)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Cinquième partie
Colposcopie

TABLE DES MATIÈRES

Indications de la colposcopie devant un frottis cytologique de type ASCUS et devant un frottis évocateur d'une lésion de bas grade	353
J.L. MERGUI (Paris)	
Indications actuelles de la colposcopie. Colposcopie des frottis ASC-H et des frottis HSIL	363
S. DOUVIER (Dijon)	
Colposcopie dans les lésions glandulaires	369
L. DION, A. RACIN, A. ROUSSELIN, F. BURTIN, S. HENNO, V. LAVOUÉ, J. LEVÉQUE (Rennes)	
Colposcopie post-partum	383
J. GONDRIY, J. CHEVREAU, S. DELMAS-LANTA, F. SERGENT, M. LOMBART, C. MUSZYNSKI (Amiens)	
Colposcopie et traitement	399
X. CARCOPINO, L. BOUBLI (Marseille)	
Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. Actualités et perspectives	411
J. MARCHETTA, J.L. MERGUI (Angers, Paris)	
Optimiser la prise en charge d'un frottis de bas grade	425
C. BERGERON (Cergy-Pontoise)	

Prise en charge initiale des frottis ASC-H et des frottis de haut grade	429
J. RIMAILHO (Toulouse)	
Prise en charge des frottis AGC	437
X. CARCOPINO (Marseille)	
Prise en charge thérapeutique optimale des lésions de haut grade histologique	441
P. RAULIC (Lyon)	
Prise en charge thérapeutique optimale des lésions glandulaires	449
J.J. BALDAUF, G. AVEROUS, L. LECOINTRE, E. FALLER, T. BOISRAME, C. AKLADIOS YOUSSEF (Strasbourg)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Sixième partie
Ménopause

TABLE DES MATIÈRES

Ménopause : le syndrome génito-urinaire (GSM) et les traitements œstrogéniques topiques	463
C. HOCKÉ (Bordeaux)	
Col utérin et ménopause	471
L. BOUBLI, X. CARCOPINO TUSOLI (Marseille)	
Traitement hormonal de ménopause et mastopathies bénignes	479
G. PLU-BUREAU, C. FAGOT, L. MAITROT-MANTELET, J. HUGON-RODIN, A. GOMPEL (Paris)	
La baisse du THM peut-elle faire craindre une augmentation des fractures ostéoporotiques ?	491
F. TRÉMOLLIÈRES (Toulouse)	
Les bénéfices moins connus du THM	499
G. ANDRÉ (Strasbourg)	
Insuffisance ovarienne prématurée	525
A. GOMPEL, J. HUGON-RODIN, L. MAITROT-MANTELET, G. PLU-BUREAU (Paris)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Septième partie
Pathologies mammaires et cancer du sein

TABLE DES MATIÈRES

Actualités en pathologie mammaire	537
E. DARAI, N. CHABBERT-BUFFET, S. ZILBERMAN, I. THOMASSIN-NAGGARA, S. UZAN (Paris)	
Impact des modèles prédictifs dans la prise en charge en routine des cancers du sein	551
C. BONNEAU, J. SEROR, F. MARGUERITTE, L.VINCENT, J. UZAN, R. ROUZIER (Saint-Cloud)	
Reconstruction mammaire par lambeau de type DIEP : expérience de l'Institut Curie	563
C. CAVROT, J.G. FERON, M. DELOMENIE, C. MALHAIRE, B. COUTURAUD, F. REYAL (Paris)	
La tomosynthèse doit-elle être incluse dans le dépistage et le bilan d'une tumeur du sein ?	567
J.Y. SÉROR (Paris)	
Mastectomie en situation métastatique	577
E. BARRANGER, M. DEJODE, Y. DELPECH (Nice)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Huitième partie
Pelvipérinéologie

TABLE DES MATIÈRES

Comment se comprendre quand on parle de pathologie pelvi-périnéale ?	587
R. DE TAYRAC, V. LETOUZEY, B. FATTON (Nîmes)	
Les explorations préopératoires utiles d'un prolapsus (BUD, IRM dynamique)	597
A.C. PIZZO FERRATO, X. FRITEL (Caen, Poitiers)	
Quelle place pour la rééducation pelvipérinéale aujourd'hui en préopératoire pour une chirurgie du prolapsus ?	609
X. DEFFIEUX (Clamart)	
La protection périnéale obstétricale	617
P. MARÈS, B. FATTON, V. LETOUZEY, R. DE TAYRAC (Nîmes)	
Cure des fistules obstétricales recto-vaginales	629
M. COSSON, G. GIRAUDET, S. HANSENS, C. RUBOD, P. COLLINET (Lille)	
L'étape périnéale après prise en charge d'un cancer gynécologique	639
B. FATTON, P. MARÈS (Nîmes)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Neuvième partie
Algies pelviennes

TABLE DES MATIÈRES

Qui doit traiter la patiente endométriosique infertile ? Le fiviste ? Le chirurgien ? Le psy ?	651
M. LACHOWSKY (Paris)	
Algies pelviennes aiguës	659
M.É. SANSELME-CARDENAS, J.R. RABANEL (Clermont-Ferrand)	
Entre corps et parole	679
J. REBOUL (Montpellier)	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

Dixième partie
Recommandations pour la pratique clinique

TABLE DES MATIÈRES

Synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme 691 AFU, CNGOF, SIFUD-PP, SNFCP, SCGP	
Index des matières (2002-2015)	707
Index des auteurs (2002-2015)	717
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	5

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Première partie
Gynécologie médicale



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques, familiaux et environnementaux

E. DARAI*, J. COHEN, S. BENDIFALLAH, M. BALLESTER
(Paris)

Résumé

L'endométriose est une pathologie multifactorielle, associant une dérégulation du métabolisme des œstrogènes et des mécanismes immunologiques et inflammatoires. De nombreuses études évoquent le rôle de la pollution environnementale et des toxines dans la formation et le développement des lésions d'endométriose. L'endométriose est considérée comme une maladie génétique. L'approche génomique a jusqu'à présent montré des prédispositions familiales, mais la mise en évidence d'une composante génétique dans la pathogénèse d'une maladie multifactorielle se heurte à de nombreuses limites telles que la taille des cohortes de patientes nécessaires, les différences ethniques et la participation des facteurs environnementaux. L'approche épigénétique (méthylation de l'ADN, modifications des histones et microRNA) permet de mieux comprendre l'interaction de la pollution dans la physiopathologie de l'endométriose. En effet, une dérégulation (hyper- ou

Hôpital Tenon - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine -
4 rue de la Chine - 75020 Paris
Université Pierre et Marie Curie (UPMC) - Paris 6
Groupe de recherche clinique (GRC-6 UPMC) - Centre expert en endométriose (C3E) -
UMRS-938 Paris 6

* Correspondance : emile.darai@aphp.fr

hypométhylation) de certains gènes a déjà pu être mise en évidence. De nouveaux outils issus de la compréhension de la physiopathologie ouvrent de nouvelles voies pour le diagnostic précoce de l'endométriose mais également de nouvelles thérapies non hormonales.

Mots clés : endométriose, environnement, pollution, génétique, épigénétique

INTRODUCTION

L'endométriose se définit par la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) en dehors de la cavité utérine. Il s'agit d'une pathologie bénigne touchant 3 % de la population générale et environ 10 % des femmes en âge de procréer [1]. Son incidence atteint 50 % chez les femmes infertiles. Le diagnostic est porté dans trois situations cliniques plus ou moins associées : les algies pelviennes chroniques, l'infertilité ou la découverte d'un kyste ovarien.

Il existe trois entités anatomocliniques artificiellement définies car souvent associées à des degrés divers : péritonéale, ovarienne (kyste ovarien endométriosique ou endométriome) et profonde, cette dernière étant caractérisée par l'infiltration au-delà du péritoine sur une profondeur de plus de 5 mm des structures anatomiques ou des organes [2]. L'endométriose profonde affecterait 20 à 35 % des patientes présentant une endométriose. Elle concerne, par ordre décroissant de fréquence, les ligaments utéro-sacrés, le torus uterinum, le vagin, le rectum et le côlon sigmoïde, et la vessie [3].

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la formation et le développement des lésions d'endométriose (Tableau I). La théorie de la transplantation décrite par Sampson, basée sur le reflux menstruel de tissu endométrial par les trompes dans la cavité péritonéale, reste la plus plausible [4]. Une deuxième hypothèse s'appuie sur la capacité de métaplasie de l'épithélium cœlomique en tissu endométrial [5]. De cette hypothèse découle la théorie dite de l'induction impliquant des facteurs biochimiques et immunologiques dans l'initiation de cette métaplasie [6]. Cependant, ces théories n'expliquent pas les localisations extra-pelviennes (pleuro-pulmonaires, cutanées, ganglionnaires, rénales...)

imposant d'évoquer la possibilité d'une dissémination par voie hématogène et lymphatique [7]. L'endométriose iatrogène existe également expliquant les localisations pariétales post césarienne ou sur cicatrice d'épisiotomie.

L'endométriose est considérée comme une maladie hormono-dépendante, liée à une dérégulation de la production et du métabolisme des œstrogènes [8]. Des mécanismes immunologiques ont également été évoqués. Enfin, de nombreux auteurs ont mis en cause la pollution environnementale et les toxines [9], bien que, à l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données pouvant confirmer cette hypothèse. Enfin, l'endométriose a été considérée comme une maladie génétique [10] en raison de cas familiaux (Tableau I).

Dans ce travail, nous aborderons d'abord les données de la génétique et de l'épigénétique en incluant le rôle des facteurs environnementaux donnant un nouvel éclairage sur la physiopathologie de l'endométriose.

Tableau I - Principales théories physiopathologiques de l'endométriose

Théorie	Physiopathologie	Auteurs
Transplantation	Menstruation rétrograde	Sampson
Immunologique	Échec de destruction des cellules endométriales dans la cavité péritonéale	Tariverdian <i>et coll.</i>
Toxique	Stimulation pro-inflammatoire des cytokines	Foster <i>et coll.</i>
Métaplasie	Cellules souches dormantes dans l'épithélium péritonéal	Meyer
Cellules embryonnaires dormantes	Dislocation des cellules endométriales en dehors de la cavité utérine	Signorile <i>et coll.</i>
Dénervation-réinnervation	Anomalies de la contractilité utérine	Quinn
Hormonale	Dérégulation de la balance des hormones sexuelles	Dizerega <i>et coll.</i>
Infectieuse	Inflammation de l'épithélium péritonéal	Chaudhury et Chakravarty
Génétique	Mutations de gènes candidats et altération des voies de signalisation	Rahmioglu <i>et coll.</i> Kim et Yim
Épigénétique	Altération des gènes de régulation	Guo

I. GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'ENDOMÉTRIOSE

L'endométrie est généralement décrite comme une pathologie complexe en raison de la probable interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. La contribution des facteurs génétiques est soutenue par de nombreuses d'études [11, 13]. Or, les pathologies multifactorielles, telle que l'endométrie, sont déterminées par plusieurs gènes avec des variations alléliques, à la différence des maladies mendéliennes où un seul gène suffit pour provoquer la maladie.

I.a. Agrégation familiale et études sur les jumeaux

Les premières études génétiques sur des patientes atteintes d'endométrie prouvée histologiquement datent des années quatre-vingt [14]. Simpson *et coll.* ont rapporté que le taux d'endométrie chez une patiente dont la sœur était porteuse d'une endométrie était de 5,8 % comparé à 1 % dans la population témoin. Quand une mère était porteuse d'une endométrie, le risque chez ses filles était de 8,1 % *versus* 0,9 % dans la population témoin. Moen *et coll.* rapportaient des taux plus faibles mais toujours nettement supérieurs à ceux de populations témoins. Une étude norvégienne incluant 522 cas a confirmé les résultats des études antérieures en montrant que 3,9 % des mères et 4,8 % des sœurs de patientes endométriosiques avaient une endométrie (contre seulement 0,6 % pour les sœurs des patientes contrôles). Des études sur les jumeaux ont également été utilisées pour déterminer les contributions génétiques. Dans une population de jumeaux, le risque relatif de développer la maladie pour un individu dont la fratrie est atteinte a été évalué à 2,3 par rapport à la population générale [12]. Deux autres études ont montré une concordance de l'endométrie chez les jumeaux monozygotes ainsi qu'une augmentation de la concordance chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes avec une héritabilité estimée à 51 % [12, 15]. Néanmoins, dans toutes ces études, il est important de souligner qu'il est impossible d'exclure formellement la participation de facteurs environnementaux.

I.b. Études de liaison

De nombreuses maladies mendéliennes monogéniques comme les mutations BRCA1-2 ont été cartographiées avec succès grâce à l'analyse de liaison. Cette technique a été utilisée pour la détection de marqueurs génétiques de l'endométrie. Elle repose sur la notion de liaison génétique basée sur le principe que deux allèles de deux gènes différents peuvent être transmis en bloc (plus la distance entre les deux gènes est courte, moins il y a de risque d'un « crossing over »). La première étude de liaison dans l'endométrie a été réalisée sur une série de 1 176 familles comportant au moins deux sœurs atteintes d'endométrie et a mis en évidence un locus majeur de susceptibilité situé sur le bras long du chromosome 10 (10q26) et un deuxième sur le bras court du chromosome 20 (20p13). Le locus en 10q26 avait déjà été impliqué dans une étude sur gène candidat ayant montré une expression aberrante de EMX2 (codant pour un facteur de transcription impliqué dans le développement du tractus génital) dans l'endométrie. Cependant, il n'existe pas de données permettant de démontrer une implication d'EMX2 dans l'endométrie.

I.c. Études d'association génétique

Les gènes candidats sont choisis sur la base de leur pertinence physiopathologique et leur expression est comparée entre des échantillons de cas d'endométrie et de cas contrôles. Avant d'aborder l'étude de l'association génétique, il convient de rappeler les différentes voies de signalisation impliquées dans l'endométrie. Baranov *et coll.* [16] ont rappelé le rôle important des hormones et de leurs récepteurs (CYP 17, ESR1, PGE2, PR α , PR- β , AR, SRFP4, CYP19A1), des gènes de détoxification et ceux impliqués dans le métabolisme (CYP1A1, AHR, P62, GSTM1, GSTT1, GSTp1, NAT-2, mEPXH1), dans la prolifération et l'embryogenèse (GALT, INHBA, HOX-10, HOX-11, WNT4, CDKN2BAS), les oncogènes et les suppresseurs de tumeurs (TP-53, KRAS, CDKN2A, CDKN2B, NFE213, ARF) (Figure 1).

En règle générale, les gènes candidats peuvent être divisés en plusieurs classes : les gènes impliqués dans la régulation du métabolisme, les gènes impliqués dans l'action des stéroïdes et ceux impliqués dans la réponse inflammatoire ou angiogénique. Un ou plusieurs variants de ces gènes, appelés polymorphismes génétiques, sont génotypés sur un échantillon d'ADN génomique issu de malades et de témoins sains afin de tester l'association avec la maladie. Une centaine

de gènes de susceptibilité, comme les récepteurs aux estrogènes ou les cytokines (TNF- α , IL-4, IL-4R, IL-8, IL-6, IL-11, SCF, TGF β , RANTES, NRIP), a déjà été testée dans l'endométriose, mais les résultats ont été fréquemment discordants [13] (Tableau II).

L'exposition à des produits chimiques perturbant le système endocrinien, comme la dioxine, a été impliquée dans la physiopathologie de l'endométriose chez les Macaques rhésus et chez la femme. Les glutathion S-tranfêrases (GST) sont des enzymes impliquées dans la détoxification de composés toxiques cancérigènes tels que les dioxines [13]. Deux des polymorphismes les plus étudiés dans les enzymes de détoxification sont les gènes GSTM1 et GSTT1. Une méta-analyse de Zhu *et coll.* [17] publiée en 2014 a confirmé la relation entre génotype de GSTT1 et le risque d'endométriose (OR : 1,41 [1,10-1,81] de même une relation entre le gène GSTM1 (OR : 1,54 [1,30-1,03]). Pour l'association de ces deux gènes l'OR est 1,33 [1,03-1,72] (Figure 2).

Figure 1 - Étude d'association génétique : gènes impliqués dans l'endométriose selon Baranov *et coll.* 2015

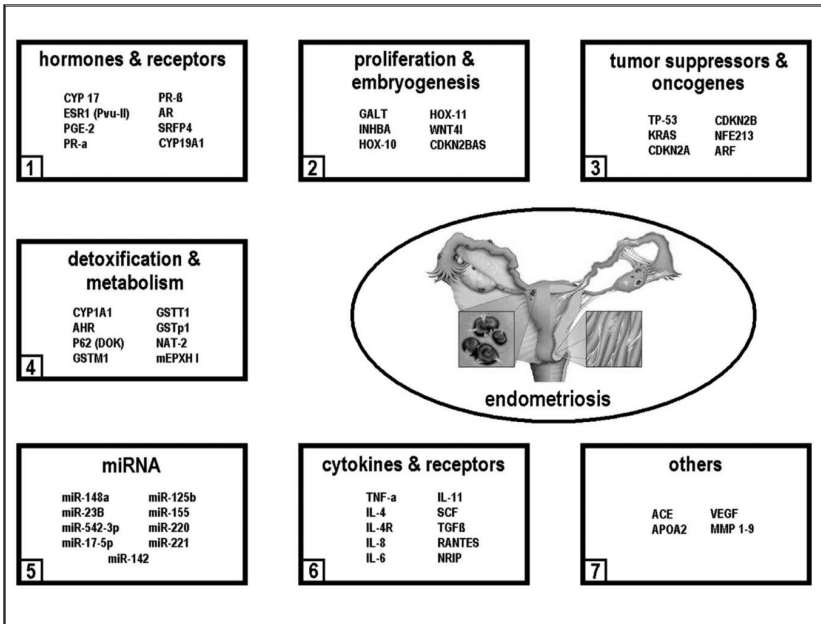
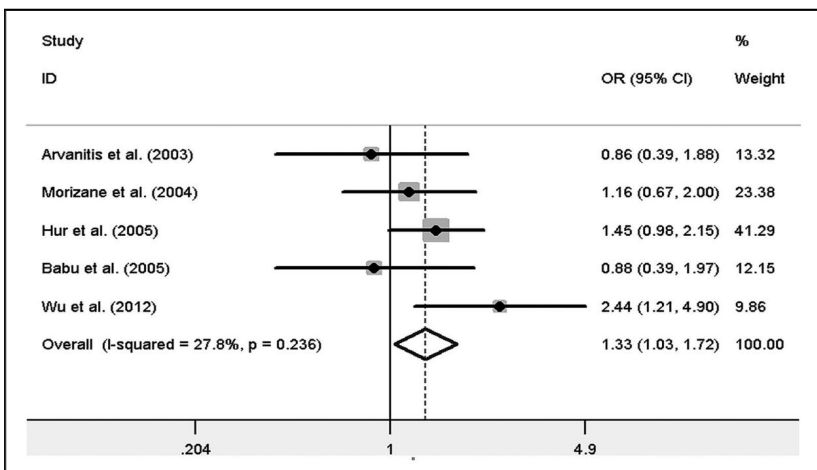


Tableau II - Gènes impliqués dans l'endométriose et dans la progression tumorale selon Kobayashi et coll. 2014

Genes	Endometriosis susceptibility genes	Genes responsible for tumor promotion	
		Genes responsible for malignant transformation of endometriosis	Genes responsible for cancer progression
PTEN	-/+	+	+
MYC	+	ND	+
CTNNB1	-/+	ND	+
XRCC	+	ND	ND
BCL2	-/+	-/+	+
GALT	+	ND	+
GSTM1	+	ND	+
ARID1A	-	+	+
TP53	-	+	+
BRAF	-	ND	-
PIK3CA	-	+	+
ACTN4	-	+	+
TERT	-	+	+
MIB1	-	+	+
ERBB2	-	ND	+
CDKN1A	ND	ND	+
MET	-	+	+
KRAS	-	-	+

ND, not determined.

Figure 2 - Méta-analyse colligeant 26 séries de Zhu et coll. démontrant une relation entre le génotype GSTT1-GSTM1 et le risque d'endométriose



I.d. Études d'association à l'échelle génomique

Les outils de génomique à haute résolution permettent de réaliser des études d'association à l'échelle génomique et offrent d'importantes perspectives dans la découverte de gènes contribuant au développement de pathologies multifactorielles telles que l'endométriose. La méthodologie évalue les variations dans l'ensemble du génome afin d'identifier les polymorphismes associés à la maladie. Ainsi s'est développé le *Genome-Wide Association Studies* (GWASs) montrant l'existence de polymorphismes dépendant de l'origine ethnique [18]. Parmi les divers polymorphismes, Pagliardini *et coll.* [19] notaient entre le « single nucleotide polymorphism » rs 10859871 proche du gène VEZT (Vezatine) était corrélé aux stades III et IV d'endométriose ($p = 2,02 \times 10^{-4}$ OR 1,47 [1,20-1,81]), à la présence d'une endométriose ovarienne ($p = 1,06 \times 10^{-4}$ OR 1,49 [1,22-1,83]), et l'endométriose péritonéale ($p = 1,12 \times 10^{-2}$ OR 1,33 [1,06-1,67]). Zorilla et Yatsenko [20] ont également retrouvé une relation entre infertilité associée à l'endométriose et certaines anomalies de gènes dont HSD17B2 (16q23.3), CYP19A1 (15q21.2), STAR (8p11.23), SF1 (11q13.1) ainsi que Ch région (10q26 et 1p36).

II. ÉPIGÉNÉTIQUE

Outre les altérations de la séquence nucléotidique de l'ADN, des modifications épigénétiques sont observées dans l'endométriose. Celles-ci se caractérisent par une modification de l'organisation de la chromatine sans modification de la séquence des gènes, perturbant ainsi l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de régulation génique (répresseurs, activateurs, facteurs généraux de transcription, activateurs des micro-RNA (miRNA)) (Figure 3) [21, 22]. Les modifications épigénétiques peuvent être secondaires à une méthylation de l'ADN, à une modification post-transcriptionnelle des histones, à un ARN non codant. Les modifications épigénétiques ont comme particularité d'être transmises d'une génération cellulaire à l'autre au cours des mitoses [23]. Wu *et coll.* [24] et Guo *et coll.* [21] ont été parmi les premiers auteurs à évoquer la possibilité que l'endométriose puisse être une maladie épigénétique (Figure 4) [25].

Figure 3 - Rôle des miARN dans la traduction des ARNm selon Guo et coll.

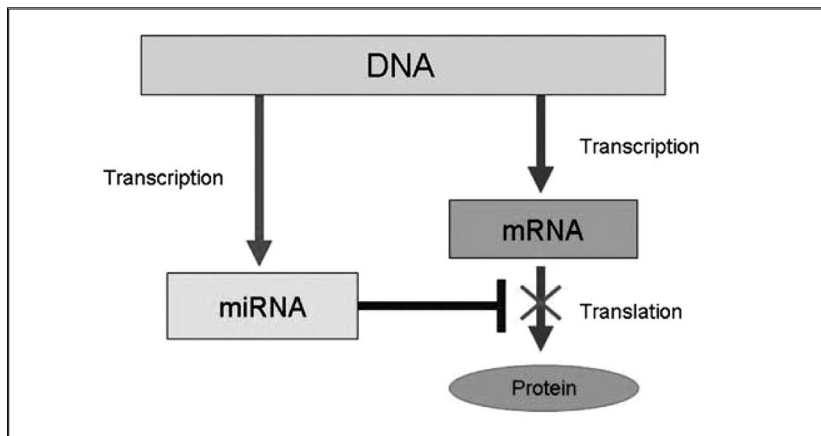
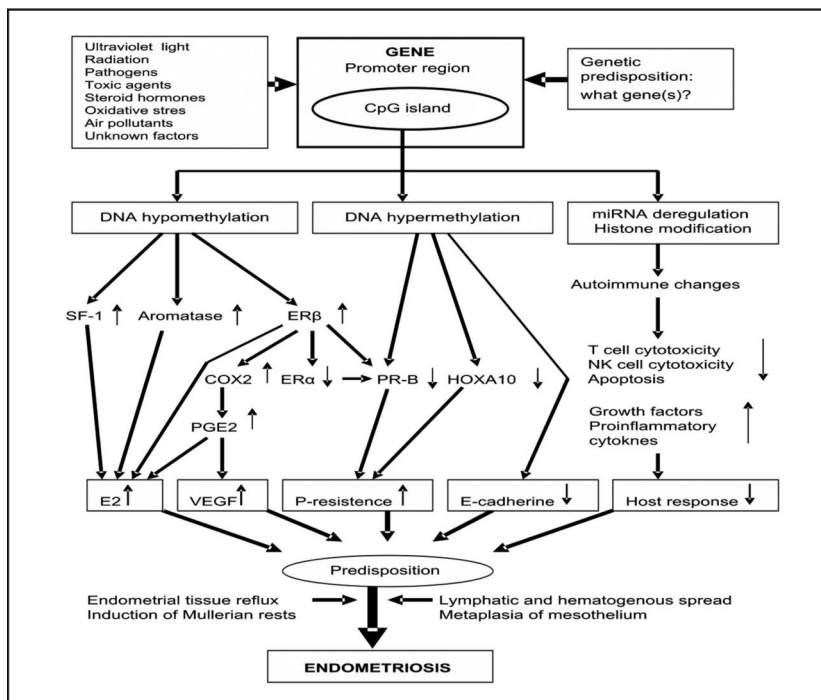


Figure 4 - Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu et coll.



II.a. Gènes hyperméthylés dans l'endométriiose

Le promoteur du gène HOXA10 est hyperméthylé dans l'endomètre de patientes porteuses d'endométriiose par rapport à l'endomètre de femmes saines [24]. HOXA10 est un membre d'une famille de gènes homéotiques servant de facteurs de transcription lors du développement et ayant montré son importance dans la fonction utérine. Il est exprimé dans l'endomètre humain et son expression est augmentée au cours du milieu de la phase sécrétoire, correspondant à l'augmentation de la progestérone circulante et à la fenêtre d'implantation [26]. Cependant, l'expression de HOXA10 est considérablement réduite dans l'endomètre de patientes souffrant d'endométriiose, induisant une altération de la réceptivité utérine et pouvant entraîner une baisse de la fertilité. Ceci est lié à l'hyperméthylation du promoteur de HOXA10 qui altère la transcription du gène permettant d'expliquer la réduction de l'expression du gène HOXA10 dans l'endomètre de patientes endométriosiques [24]. De plus l'hyperméthylation du gène HOXA10 a pour conséquence une diminution de la E-cadhérine, molécule d'adhésion intercellulaire, dont on connaît l'implication dans de nombreux mécanismes de cancérogenèse. Enfin, le gène HOXA10 joue un rôle dans l'augmentation de la résistance à la progestérone.

Les gènes de régulation des récepteurs à la progestérone-B sont également hyperméthylés. La résistance à la progestérone est considérée comme une caractéristique de l'endométriiose pouvant s'expliquer par un faible niveau de récepteurs à la progestérone (PR) dans les tissus endométriosiques. Les deux récepteurs (PR-A et PR-B), provenant d'un même gène, sont exprimés dans les composantes stromales et épithéliales de l'endomètre. Dans les tissus endométriosiques, le PR-B est indétectable et le PR-A est nettement réduit. Une altération du ratio PR-A/PR-B a donc été évoquée comme mécanisme possible de résistance à la progestérone dans l'endométriiose. Wu *et coll.* [27] ont montré que la région promotrice de PR-B est hyperméthylée conduisant à une diminution de la régulation de PR-B avec un blocage de l'action de la progestérone. Ces mêmes auteurs ont démontré que certains changements phénotypiques dans l'endométriiose, tels que l'inflammation chronique et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, peuvent provoquer des aberrations épigénétiques [28].

La E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire jouant un rôle clé dans la formation des jonctions serrées au niveau du pôle basal et, donc, dans la polarisation et la différenciation du tissu épithélial, comme les glandes endométriales. L'inhibition de l'expression de la

E-cadhérine entraîne une rupture des jonctions intercellulaires avec perte de la polarisation et de la morphologie épithéliale, conduisant à l'invasion et à la survenue de métastases. De plus, une hyperméthylation de la région promotrice du gène de la E-cadhérine a été mise en évidence, dans deux lignées immortalisées de cellules endométriales [29].

II.b. Gènes hypométhylés dans l'endométrieuse

À l'inverse, certains gènes peuvent être hypométhylés, ce qui entraîne une augmentation de l'expression du gène. Les principaux gènes pour lesquels une hypométhylation a été constatée dans l'endométrieuse sont : le récepteur β aux œstrogènes, le facteur stéroïdogénique (SF-1) et l'aromatase (Figure 4). SF-1 agirait en augmentant la sécrétion d'œstrogènes. L'hypométhylation du gène de l'aromatase induit, par son augmentation, une augmentation d'œstrogènes. Mais le rôle prépondérant revient à l'hypométhylation des gènes du récepteur β aux œstrogènes qui a plusieurs conséquences ; diminuer les récepteurs B de la progestérone augmentant ainsi l'effet d'hyperméthylation du gène de la PR-B, une diminution des récepteurs ER alpha, une augmentation du gène COX2 et par conséquent de PGE2 ayant à la fois un rôle en augmentant la sécrétion d'œstrogènes et également du VEGF impliqué dans l'angiogenèse.

III. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET ENDOMÉTRIOSE

De nombreux arguments plaident en faveur de l'implication des facteurs environnementaux dans l'endométrieuse dont l'expérimentation animale et les accidents écologiques. Concernant les expériences animales, l'exposition des singes rhésus à la dioxine augmente l'incidence de l'endométrieuse qui est dose et temps dépendants. De même, l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB) de type dioxine augmente le risque d'endométrieuse intestinale chez le Singe rhésus. Concernant les accidents écologiques, nous avons à notre disposition le suivi de la cohorte de femmes après l'accident de Seveso (modification du sexe ratio, augmentation du taux de fausse couche, malformations génitales notamment cryptorchidie et hypospadias). Cependant ces preuves sont sujettes à discussion en fonction de la population étudiée

(femme adulte *versus* enfant) et du seuil de détection et du type de dérivé de la dioxine étudié). L'effet délétère pourrait être secondaire aux interactions de toxiques environnementaux sur les récepteurs aux œstrogènes ou une suppression de l'expression des récepteurs à la progestérone [30, 32] (Figures 5 et 6). Les interactions entre toxiques environnementaux et génétiques seraient impliquées dans l'endométriose par le biais de modifications de la méthylation des gènes [33]. Ainsi, les souris nouveau-nées exposées au DES ont une déméthylation de la lactoferrine (gène de réponse aux œstrogènes) au niveau utérin [34]. Par ailleurs, l'hyperméthylation HOXA10 a déjà été démontrée chez les souris exposées au DES *in utero*. La meilleure connaissance de l'implication de la régulation épigénétique dans l'endométriose a des conséquences majeures. Ainsi nous pouvons espérer un dépistage précoce de l'endométriose par le biais de la détection des miARN circulants impliqués dans l'endométriose soit dans le sang périphérique soit dans le sang menstruel. De même, on peut espérer des thérapeutiques non hormonales car il a été démontré qu'il est possible d'agir sur la méthylation des gènes. En effet, la réversibilité est une caractéristique importante des aberrations épigénétiques. Ainsi Wu et Guo [35] ont démontré que la méthylation du gène de la E-cadhérine aboutissant à son inactivité dans l'endométriose pouvait être réversible en utilisant des molécules telles que HDCAI et le TSA. On peut donc supposer que l'utilisation d'inhibiteurs des histones désacétylases (HDACIs) et/ou d'agents de déméthylation (DMA) permettrait de stopper la dérégulation des miRNA dans l'endométriose (35-37). Des essais précliniques publiés par Arosh *et coll.* [38] ont également prouvé la possibilité d'inhiber les récepteurs EP2 et EP4 de PGE2 par des molécules non stéroïdiennes.

Outre les anomalies génétiques, la régulation épigénétique apparaît comme une pierre angulaire dans la compréhension de la physiopathologie de l'endométriose. Elle permet d'étayer les interactions entre épigénétique et toxiques environnementaux. Enfin, elle ouvre des pistes à la fois dans le dépistage précoce de cette pathologie et dans des thérapeutiques non hormonales.

Figure 5 - Effets potentiels des perturbateurs du système endocrinien

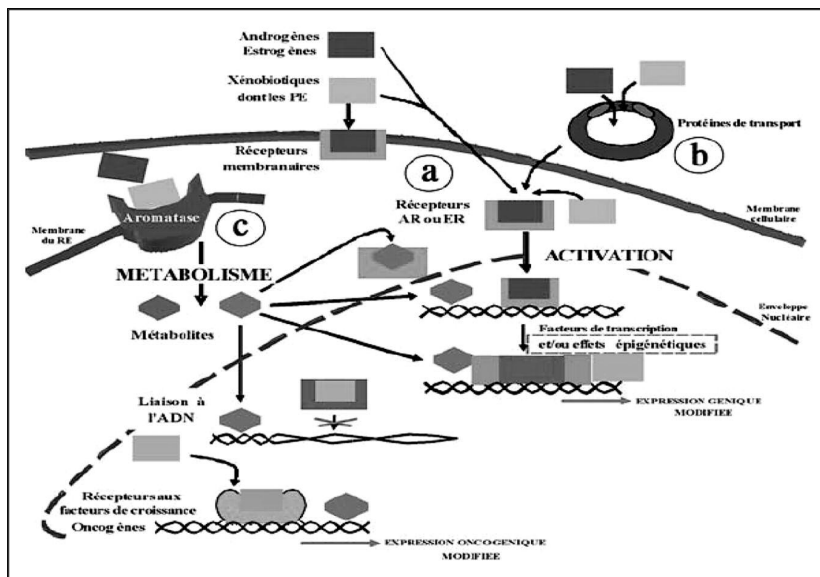
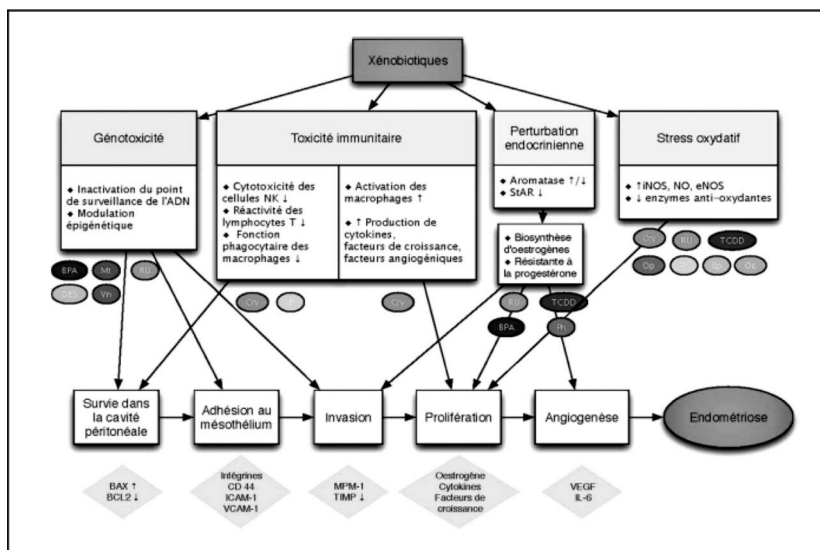


Figure 6 - Effets des xénobiotiques



Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Darai E, Bazot M, Ballester M. Endometriosis. *Revue Prat* 2010;60:603-605,607-609.
- [2] Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, *et al.* Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obst Fertil* 2007;35:98-903.
- [3] Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, *et al.* Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;8:719-726.
- [4] Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927;3(2):93-110.
- [5] Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1955;34:366-398.
- [6] Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:780-790.
- [7] Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol* 1952;64:780-806.
- [8] Bulun SE, Gurates B, Fang Z, *et al.* Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immun* 2002;55:21-33.
- [9] Rier SE. The potential role of exposure to environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:201-212.
- [10] Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, *et al.* Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clinics North America* 2003;30:21-40.
- [11] Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, *et al.* Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:555-559.
- [12] Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, *et al.* The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:679-685.
- [13] Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Gen Med* 2010;2:75.
- [14] Simpson JL, Elias S, Malinak LR, *et al.* Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-331.
- [15] Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, *et al.* Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999;71:701-710.
- [16] Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;185:59-65.
- [17] Zhu H, Bao J, Liu S, Chen Q, Shen H. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 and endometriosis risk: a meta-analysis of 25 case-control studies. *PLoS One* 2014 Sep 10;9(9): e106761.
- [18] Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):702-16.
- [19] Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Vignani P, Di Blasio AM. Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm *vezatin* as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:987-93.
- [20] Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet*

Med Rep 2013 Dec 1;1(4).

[21] Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2009;15:587-607.

[22] Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, *et al.* Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 2003;79:710-717.

[23] Scheen AJ, Junien C. Épigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège* 2012;67:250-257.

[24] Wu Y, Halverson G, Basir Z, *et al.* Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:371-380.

[25] Kokcu A. A current view of the role of epigenetic changes in the aetiopathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:153-9.

[26] Taylor HS, Arici A, Olive D, *et al.* HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest* 1998;101:1379-1384.

[27] Wu Y, Strawn E, Basir Z, *et al.* Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics. J DNA Methyl Soc* 2006;1:106-111.

[28] Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, *et al.* Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaec Res* 2011;37:683-695.

[29] Wu Y, Starzinski-Powitz AGuo SW. Trichostatin A, histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. *Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif.)* 2007;14:374-382.

[30] Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Yeaman GR, *et al.* Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with

endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil Steril* 2005;84:67-74.

[31] Rier SE, Martin DC, Bowman RE, *et al.* Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and applied toxicology. J Soc Toxicol* 1993;21:33-441.

[32] Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, *et al.* Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Persp* 2002;110:629-634.

[33] Tanaka M, Kyo S, Kanaya T, *et al.* Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium. *Am J Pathol* 2003;163:295-301.

[34] McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:63-75.

[35] Wu Y, Guo SW. Inhibition of proliferation of endometrial stromal cells by trichostatin A, RU486, CDB-2914, N-acetylcysteine, and ICI 182780. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:193-205.

[36] Wu Y, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:198-203.

[37] Lu Y, Nie J, Liu X, *et al.* Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2010;25:1014-1025.

[38] Arosh JA, Lee J, Starzinski-Powitz A, Banu SK. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 modulates DNA methylation and histone modification machinery proteins in human endometriotic cells. *Mol Cell Endocrinol* 2015;409:51-8.

Endométriose et fertilité

J.M. ANTOINE
(Paris)

Mots clés : endométriose, endométriose, infertilité, cœliochirurgie, FIV

INTRODUCTION

L'endométriose touche environ 10 % des femmes et entraîne surtout des douleurs majorées en période menstruelle. Sa prévalence accrue chez les femmes infertiles suggère qu'elle affecte également la reproduction par des mécanismes incomplètement connus.

Université Pierre et Marie Curie (Paris 6) - Hôpital Tenon -
Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
4 rue de la Chine - 75970 Paris cedex 20

Correspondance : jemantoine@aol.com

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Aux stades avancés, l'infertilité est facilement expliquée par des facteurs mécaniques comme des adhérences périannexielles ou une obstruction tubaire bilatérale interférant avec la captation ovocytaire et le transport ovocytaire et embryonnaire.

Aux stades plus précoces, l'effet délétère sur la fertilité est moins clair. Plusieurs hypothèses ont été formulées.

Maladie inflammatoire

Il est observé une surproduction dans le liquide péritonéal de facteurs angiogéniques, prostaglandines, métalloprotéinases, cytokines (interleukine 1 β , 6) et TNF alpha, avec phagocytose des spermatozoïdes par les macrophages péritonéaux, réduction de leur mobilité, anomalie des battements ciliaires tubaires et possible embryotoxicité.

Maladie ovarienne

Dans une série de 1 059 femmes opérées avec diagnostic visuel d'endométriose, dont 870 cas prouvés histologiquement et 307 avec infertilité, la présence d'endométriomes ne constitue pas un facteur de risque important pour la fertilité [1]. Ils n'affectent pas le taux d'ovulation spontanée [2]. La réserve ovarienne peut cependant être réduite par les endométriomes volumineux et bilatéraux. Une altération de la qualité ovocytaire a été rapportée en cas d'endométriose de stade III-IV avec un taux de fécondation réduit en FIV classique, mais non en ICSI [3].

Maladie de l'implantation

Il a été montré des modifications de l'endomètre eutopique : réduction de HOXA 10, LIF et alpha v bêta 3 intégrine, augmentation de la résistance à la progestérone. Une réduction du taux d'implantation pourrait être liée soit à un nombre plus faible et de moins bonne qualité des embryons, soit à une altération de la réceptivité endométriale. Le don d'ovocytes, qui permet de dissocier les deux, suggère plutôt un problème embryonnaire [4]. Dans ce même modèle, les données

cliniques et moléculaires montrent que l'adénomyose ne modifie pas l'implantation mais augmente le taux de fausses couches [5].

Augmentation des fausses couches ?

En fertilité naturelle, une étude rétrospective montre un taux de fausses couches de 29 % chez 870 femmes avec endométriose contre 19 % chez 981 femmes sans endométriose ($p < 0,001$). Cette différence est retrouvée pour tous les types d'endométriose, mais est maximale en cas d'endométriose superficielle, évoquant le rôle de facteurs inflammatoires produits en plus grande quantité par des lésions récentes [6]. Cette hypothèse pourrait expliquer l'absence d'augmentation du taux de fausses couches parmi les grossesses uniques obtenues en FIV chez les femmes endométriosiques [7].

Autres risques pour la grossesse

Une étude rétrospective de l'évolution de grossesses uniques obtenues par assistance médicale à la procréation (AMP) chez 1 204 femmes infertiles, dont 258 avec endométriose, montre dans ce groupe une augmentation significative des accouchements prématurés, en particulier avant 32 semaines d'aménorrhée, des saignements gravidiques et des placentas praevia, sans lien avec le stade AFS-R de l'endométriose [8].

II. MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

Médicales

Les œstrogènes, progestatifs de synthèse et analogues de la GnRH bloquent la fonction ovarienne et atrophiaient les lésions d'endométriose par hypœstrogénie. Ils sont efficaces sur les douleurs mais n'améliorent pas la fertilité naturelle [9]. Un blocage préalable prolongé par GnRH agoniste ou œstro-progestatif serait susceptible d'améliorer les résultats de la FIV [10]. De nouvelles approches non hormonales, comme des facteurs anti-angiogéniques, pourraient permettre de traiter l'endométriose sans affecter la fertilité, voire d'améliorer celle-ci.

Chirurgicales

Du fait des progrès de l'imagerie par échographie vaginale et IRM qui assurent le diagnostic et le bilan d'extension non invasifs de l'endométriose, il n'y a plus de place pour une coelioscopie systématique lors de tout bilan d'infertilité. Il n'y a pas de preuves pour recommander une intervention systématique avant AMP [11]. Lorsqu'elle est décidée, la coelioscopie est opératoire en vue d'une exérèse si possible complète des lésions. Elle est surtout efficace sur les douleurs mais peut avoir un effet bénéfique sur la fertilité naturelle et en préparation de l'AMP [12], avec des risques pour la fonction ovarienne et des complications parfois sérieuses dans les formes complexes, même dans les centres experts.

Fécondation *in vitro* (FIV)

Elle évite les facteurs mécaniques et l'impact de l'inflammation péritonéale sur l'interaction sperme/ovocytes. Seuls interviennent les facteurs ovarien et utérin. Sur 36 études de cohorte et essais contrôlés randomisés, les femmes avec et sans endométriose obtiennent en AMP des résultats comparables en termes de naissances vivantes, mais l'endométriose sévère est associée à des résultats inférieurs [11]. Une autre étude rétrospective sur 39 356 cycles d'AMP frais et congelés chez des femmes endométriosiques montre qu'en cas d'endométriose isolée (36 % des cycles), seule la réserve ovarienne est réduite avec des taux plus élevés d'annulation et moins d'ovocytes recueillis. La qualité ovocytaire, évaluée par le taux de développement en blastocyste, et l'implantation ne sont pas altérées. Le taux de naissances est identique ou plus élevé que dans le groupe contrôle. Le pronostic est moins favorable en cas de facteurs associés d'infertilité [13]. Les risques d'abcès de l'ovaire par ponction d'endométriomes et de poussée évolutive de l'endométriose sont faibles en pratique [14].

III. INDICATIONS

Elles dépendent à la fois :

- du contexte de l'infertilité : plutôt FIV/ICSI d'emblée chez les patientes de plus de 38 ans, avec infertilité ancienne, interventions multiples, insuffisance ovarienne débutante et/ou facteur masculin associé ;
- et du type d'endométriose.

Endométriose péritonéale de stades I – II

La situation est proche d'une infertilité inexplicée avec une fertilité spontanée non nulle. La destruction des implants superficiels par coelioscopie améliore la fertilité [15, 16], mais l'ASRM considère que son apport est faible [17]. Pour l'ESHRE, si une coelioscopie est faite pour endométriose de stade I ou II, elle doit être opératoire et non diagnostique [18]. La stimulation ovarienne, les inséminations, voire la FIV, donnent les mêmes résultats que pour les infertilités tubaires ou inexplicées.

Endométriose de stades III – IV

Les facteurs mécaniques et la fertilité spontanée quasi nulle rendent logique la coelochirurgie chez la femme jeune, sans facteur ovarien ni masculin. La FIV/ICSI est largement indiquée dans les autres cas ou après échec de la chirurgie.

Endométriomes ovariens

L'indication de kystectomie est très discutée : elle n'améliore pas la fertilité, peut créer des adhérences périannexielles et risque de réduire la réserve ovarienne, surtout en cas de chirurgie itérative [19, 20]. Les arguments en faveur de la kystectomie première sont les endométriomes de plus de 4 cm de diamètre, l'absence d'antécédents chirurgicaux et l'exérèse complète espérée des lésions. À l'inverse, la FIV d'emblée est proposée en cas d'endométriomes inférieurs à 4 cm, asymptomatiques, de femmes multi-opérées avec pelvis adhérentiel et

d'insuffisance ovarienne débutante. Celle-ci doit faire proposer une préservation de la fertilité en l'absence de désir de grossesse immédiat.

Des alternatives à la kystectomie ont été proposées pour mieux préserver le capital folliculaire : fenestration avec vaporisation de la paroi kystique par laser ou plasma énergie, sclérothérapie à l'éthanol.

Endométriose profonde

Il est classiquement considéré que la chirurgie première est efficace pour les douleurs, mais n'améliore pas la fertilité ni les résultats de l'AMP [21]. Pourtant, des travaux récents montrent un bénéfice significatif après résection d'endométriose colorectale [22, 23] et vésicale [24]. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si cette chirurgie doit être proposée de première intention ou en cas d'échec de l'AMP [25, 26].

CONCLUSION

Dans toutes les formes d'endométriose, le traitement médical a peu d'intérêt pour l'infertilité.

La chirurgie a surtout sa place pour traiter les facteurs mécaniques et les lésions profondes, d'emblée ou après échec de l'AMP. La stimulation ovarienne et les inséminations débutent la prise en charge d'une endométriose superficielle de stades I et II. La FIV/ICSI est largement proposée dans tous les autres cas, après échec des méthodes précédentes, ou d'emblée après 38 ans et/ou en cas de facteurs associés d'infertilité.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur ne déclare pas de conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Bibliographie

- [1] Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, Lafay Pillet MC, Chapron C. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod*. 2016 Aug;31(8):1765-75.
- [2] Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):299-307.
- [3] Shebl O, Sifferlinger I, Habelsberger A, Oppelt P, Mayer RB, Petek E, Ebner T. Oocyte competence in IVF and ICSI patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Jun 18. [Epub ahead of print].
- [4] Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med*. 2013 Mar;31(2):173-7.
- [5] Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, Horcajadas JA, Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):943-50.
- [6] Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, Goffinet F, Ancel PY, Chapron C. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):1014-23.
- [7] Leonardi M, Papaleo E, Reschini M, Pagliardini L, Benaglia L, Candotti G, Viganó P, Quaranta L, Munaretto M, Candiani M, Vercellini P, Somigliana E. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):386-392.
- [8] Carassou-Maillan A, Pouly JL, Mulliez A, Dejoux-Bouillet L, Gremeau AS, Brugnon F, Janny L, Canis M. Issues obstétricales des grossesses obtenues par Assistance médicale à la procréation chez les femmes endométriosiques *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Apr;42(4):210-5.
- [9] Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Feb;14(3):291-305.
- [10] de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril*. 2010;94:2796-9.
- [11] Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):79-88.
- [12] Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Sep;294[3]:647-55.
- [13] Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106[1]:164-171.
- [14] Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, de Ziegler D, Chapron C. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):978-987.
- [15] Marcoux S, Maheux R, Berube S, for the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
- [16] Jacobson TZ, Duff y JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001398.
- [17] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion *Fertil Steril* 2012; 98:591-598.
- [18] ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Dunselman GA,

- Vermeulen N, Becker C. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29[3]:400-12.
- [19] Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1236-43.
- [20] Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 2016 May 27. [Sous presse].
- [21] Capelle A, Lepage J, Langlois C. Chirurgie pour endométriose pelvienne profonde avant fécondation in vitro : pas de bénéfique pour la fertilité ? *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 Feb;43[2]:109-16.
- [22] Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Daraï E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 Feb 22 [Epub ahead of print].
- [23] Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 Jun 9. [Sous presse].
- [24] Soriano D, Bouaziz J, Elizur S. Reproductive Outcome Is Favorable After Laparoscopic Resection of Bladder Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jul-Aug;23[5]:781-6.
- [25] Cohen J, Ballester M, Selleret L. Finding the balance between surgery and Medically Assisted Reproduction in women with deep endometriosis. *Minerva Ginecol* 2016 Apr 21. [Sous presse].
- [26] Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, Seidman DS, Elizur SE. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril.* 2016 Jun 22. pii: S0015-0282[16]61299-2 [Epub ahead of print].

Endométriose et préservation de la fertilité

J.L. POULY*, C. VALDEYRON, A.S. GREMEAU, F. BRUGNON,
L. JANNY, L. DEJOU-BOUILLET, M. CANIS, N. BOURDEL
(Clermont-Ferrand)

Mots clés : endométriose, vitrification ovocytaire, préservation sociétale

La préservation de la fertilité est devenue un thème à la mode qui occupe une place majeure dans tous les congrès de reproduction et de gynécologie. D'abord cantonnée aux cas de pathologies malignes, la tendance actuelle est de l'élargir beaucoup. À tel point d'ailleurs, que cette discussion rejoint celle de la préservation sociétale des ovocytes. Mais sans aller jusque-là, la première indication proposée a été l'endométriose.

Bien sûr, tout le monde s'apitoie devant la triste histoire de cette patiente qui a eu, à 21 ans, une kystectomie droite pour endométriome, puis qui a récidivé et a été opérée à nouveau à 23 ans, puis qui a eu un nouvel endométriome avec nouvelle kystectomie gauche à 25 ans avant d'être stérile à 30 ans. Elle est alors en insuffisance ovarienne prématurée, avec une FSH à 16, une AMH à 0,4 et un CFA à 2.

CHU Estaing - Centre d'AMP - 1 place Lucie et Raymond Aubrac -
63001 Clermont-Ferrand

* Correspondance : jlpouly@chu-clermontferrand.fr

La fécondation *in vitro* (FIV) se solde par 2 oocytes, un embryon et pas de grossesse et la seule perspective est le don d'ovocytes. Et tout le monde de regretter que l'on n'ait pas eu recours d'emblée à la congélation ovocytaire après la première chirurgie.

D'où cette idée de préserver, pour toutes les patientes ayant de l'endométriose. Idée confortée par un certain nombre de dogmes qu'internet véhicule largement. L'endométriose est une catastrophe en FIV, il y a peu d'ovocytes, très peu d'embryons et l'implantation... est un désastre.

Ainsi cette autre jeune femme, suspecte d'endométriose et qui ne désire pas encore procréer immédiatement, va se retrouver au centre d'un débat invraisemblable : dois-je ou non congeler mes ovocytes ? C'est cette question épineuse et passionnelle que nous allons tenter d'aborder.

I. LES PROTAGONISTES

Cette jeune femme risque très vite de se retrouver dans un combat que nous allons volontairement caricaturer.

Un chirurgien qui lui assènera que la chirurgie est indispensable pour éviter la progression de la maladie et que la fécondation *in vitro* donne des résultats catastrophiques en cas d'endométriose, surtout sans chirurgie préalable.

Un fiviste qui lui affirmera que la congélation est la solution qui lui évitera les aléas du futur. Car la chirurgie c'est l'insuffisance ovarienne... les fistules.

Et si elle va sur internet, elle apprendra que les éthiciens ne sont pas d'accord entre eux, que pour les économistes, chiffres à l'appui, cette histoire n'est pas rentable et que le don d'ovocytes c'est moins cher. Les écologistes applaudiront ou lui parleront des risques épigénétiques inconnus de la congélation. Quant aux médias, toujours à la recherche de scoop, ils s'enthousiasmeront pour les cliniques espagnoles et les critiqueront pour leurs dérives. Et cette jeune femme se retrouvera bien perplexe devant des avis aussi peu argumentés et aussi divergents.

Seule la réalité scientifique permet de s'orienter dans ce débat confus.

La réalité scientifique

Les résultats de l'assistance médicale à la procréation (AMP) en cas d'endométriose

Ce secteur est un des rares en médecine à disposer de statistiques d'envergure et facilement accessibles. Il suffit de se rendre sur le site du SART (registre américain d'AMP) pour découvrir qu'en cas d'endométriose les résultats de la FIV sont plutôt supérieurs à la moyenne des autres indications [1]. D'aucuns objecteront qu'il y a endométriose et endométriose, voire s'appuieront sur la méta-analyse ancienne de Barnhart [2] qu'il faut oublier. Et finalement ces résultats américains confirment de nombreuses autres séries publiées qui arrivent à des conclusions analogues [3]. Dans une étude faite par nos soins, les résultats sont indépendants du type d'endométriose, et en particulier ne sont pas plus faibles en cas d'endométriose [4].

Notre expérience

Elle a consisté à reprendre de façon plus extensive la série précédente [4] et à comparer, sur la période 2010-2015, les résultats de FIV (ou ICSI) chez les patientes avec ou sans endométriose lors de la première tentative, et les résultats cumulatifs chez des patientes dont la prise en charge a démarré entre 2008 et 2013 selon la même méthodologie que nous avons publiée précédemment [5].

Les résultats sont rapportés au diagramme 1. Ils ne montrent aucune différence entre endométriose et pas d'endométriose, sauf pour le nombre d'ovocytes recueillis. En particulier, les taux cumulatifs bruts ou actuariels sont tout à fait similaires.

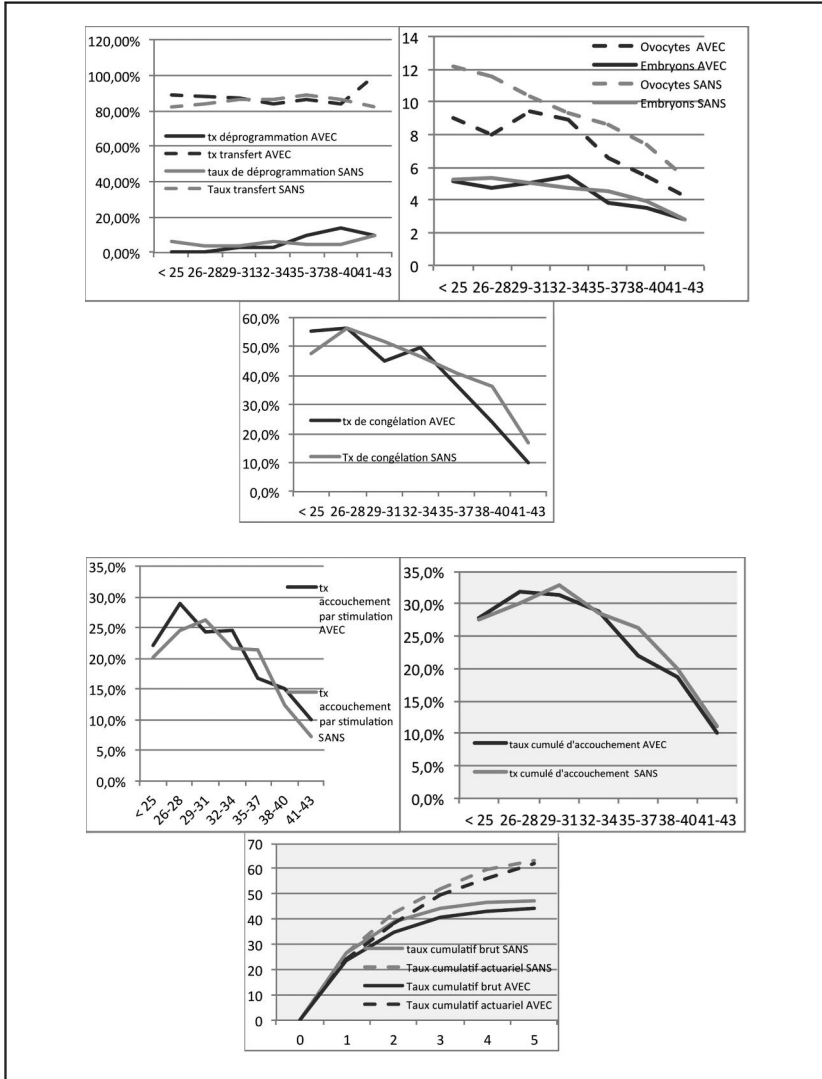
On pourrait donc conclure de ces deux points que le problème n'existe pas de façon spécifique dans l'endométriose et qu'il n'y a donc pas lieu d'envisager cette hypothèse... ou qu'il faut l'envisager pour toutes les femmes.

Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) en cas d'endométriose

C'est l'argument massue de ceux qui prônent la préservation à tout va. L'argument vient surtout de la série de Bussaca [6] dont le titre ne laisse aucun doute : « insuffisance ovarienne post-chirurgicale après excision chirurgicale d'endométrioses bilatéraux ». Mais encore faut-il bien lire : il s'agit d'endométrioses bilatérales et le taux d'IOP est de 3 %.

Diagramme 1 - Comparaison des résultats de FIV entre patientes avec endométriose (AVEC) et patientes sans endométriose (SANS) en fonction de l'âge et lors de la première tentative

Taux de déprogrammation de transfert ; nombre moyen d'ovocytes et d'embryons ; taux d'accouchement par stimulation en transfert frais ; taux de congélation ; taux d'accouchement cumulé (transfert frais + congelés) ; taux cumulatifs brut et actuariel



D'autres séries ont confirmé ce problème, souvent en se basant sur l'AMH dont la prédictivité est de plus en plus remise en question pour la survenue de grossesse, même si elle est assez prédictive du nombre d'ovocytes espérés en FIV [7].

Mais d'autres séries, comme celles que nous avons publiées avec Canis [8], arrivent à la conclusion que cette chirurgie est loin d'être aussi destructrice que réputée si elle est bien faite. Notre équipe [9] a aussi montré que l'ablation de quelques follicules est plus fréquente lors de kystectomie (KIP) pour endométriose que lors de l'excision de kyste d'autre nature (53 % *versus* 5 %), mais que sa fréquence est opératoire dépendante (de 10 à 80 %) et qu'elle est majeure en cas de prétraitement par analogues.

Nous en concluons que ce risque d'IOP existe, mais qu'il est faible après une première chirurgie et que sa survenue est minimisée par une technique chirurgicale rigoureuse.

Les résultats de la décongélation d'ovocytes

Peu de séries ont rapporté des résultats en cas de conservation autologues, mais il paraît possible d'extrapoler à partir des données du don d'ovocytes congelés.

Dans une série de 128 cycles avec ovocytes congelés en préservation puis réutilisés, Doyle [10] montre que les résultats sont similaires à ceux des ovocytes frais. La probabilité d'enfant par ovocytes vitrifiés est de 6,3 %. Il en tire une courbe de probabilité d'accouchement par nombre d'ovocytes vitrifiés. Il faut, pour les patientes de moins de 35 ans, 7 ovocytes vitrifiés pour avoir une chance d'enfant de 50 % et 16 pour une chance de 75 %.

Ces chiffres de Doyle sont conformes à ceux de Cobo [11] pour l'efficacité des ovocytes vitrifiés avec un taux d'enfant par ovocytes de 6,9 % ; ceci correspond aussi à notre expérience en don d'ovocytes vitrifiés : 6,8 %.

Dès lors, un calcul est possible en prenant en compte notre expérience rapportée au chapitre précédant. Pour une patiente avec endométriose et ayant moins de 30 ans, nous recueillons dans notre série en moyenne 6,1 (\pm 3,9) ovocytes vitrifiables. Ceci offre, après un cycle de préservation, environ 43 % de chance d'accoucher. Après 2 cycles, ce chiffre monte à 66 % et à 78 % après 3 cycles. En cas d'endométriose, ces chiffres sont probablement plus bas car le nombre d'ovocytes recueillis est plus faible : (5,3 *versus* 6,3) ce qui réduit d'autant les chances. Avec l'âge, comme l'a montré Doyle [10], les chances déclinent de façon majeure pour la même raison, mais aussi du fait du simple vieillissement.

II. DISCUSSION

Nous l'introduirons avec les titres traduits en français de 2 articles récents.

Pour Cobo [12] : « Pourquoi toutes les femmes devraient congeler leur ovocytes ».

Pour Somigliana [13] : « La préservation de la fertilité en cas d'endométriome : pour toutes, pour quelques-unes ou pour aucune ».

Ces deux phrases traduisent bien la difficulté de trancher un tel sujet et les divergences d'opinion.

En cas d'endométriome, le risque d'IOP existe. Il tient d'abord à la présence d'endométriome, puis à la technique chirurgicale et, enfin, à la répétition de la chirurgie.

Si nous revenons au cas caricatural que nous avons rapporté en introduction, il pose les principaux problèmes.

À partir de quelle taille doit-on opérer un endométriome chez une femme jeune nullipare qui ne désire par encore d'enfant ? Aucun consensus n'existe vraiment, même si les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sont de ne pas intervenir en dessous de 7 cm [14]. Le risque de méconnaître un processus malin est tout à fait marginal et à notre sens ne représente pas un argument opératoire. La symptomatologie alogique peut en être un. Mais c'est surtout la taille qui sera un élément déterminant. Il apparaît comme évident qu'au-delà de 7 ou 8 cm, la chirurgie est préférable, voire nécessaire. D'évidence, la chirurgie est inutile pour les endométriomes de moins de 4 cm. Reste la question des tailles intermédiaires ; on peut largement discuter des approches moins agressives comme la sclérothérapie. Par ailleurs, en cas de chirurgie, une technique rigoureuse est indispensable et la chirurgie ne doit pas être précédée d'un traitement par analogues.

Quelle attitude avoir face à une récurrence ou en cas d'endométriomes multiples ? Ce sont ces cas qui exposent le plus au risque d'IOP après chirurgie, et probablement aussi sans. Tout doit être fait pour éviter la chirurgie et il faut privilégier les traitements médicaux ou la sclérothérapie. Et c'est bien dans ces cas-là, surtout en cas de lésions de grande taille, que la préservation de la fertilité peut trouver une place logique. Nous reviendrons plus loin sur les modalités de mise en œuvre.

En l'absence d'endométriose chez une femme jeune nullipare qui ne désire par encore d'enfant ?

C'est une situation somme toute fréquente de suspecter une endométriose sur des dysménorrhées ou des douleurs pelviennes non systématisées. Doit-on leur proposer une préservation ? Cela pose à notre sens plusieurs problèmes.

Hormis les cas d'endométrioses, le diagnostic est loin d'être certain. L'IRM et l'échographie sont peu sensibles, sauf pour les nodules recto-vaginaux qui n'altèrent guère la réserve ovarienne. Faut-il aller jusqu'à la coelioscopie ? En l'absence de cet argument diagnostique décisif, nous confinons à l'avis de Cobo de préservation pour toutes femmes.

Une coelioscopie... puis une préservation de la fertilité avec 2 ou 3 cycles de stimulation peuvent avoir des conséquences psychologiques non négligeables. Si les médecins proposent tout cela, c'est que c'est une « maladie grave ». Cette stigmatisation peut contribuer encore à déséquilibrer des patientes dont on sait la fréquente fragilité psychologique.

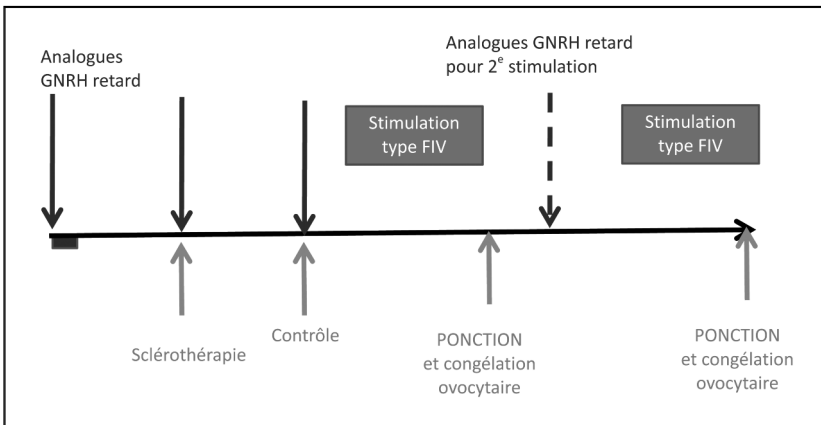
Quant au coût financier, il est astronomique. Avec l'hypothèse que 15 % des patientes ont une suspicion d'endométriose, que 50 % feraient une préservation (2 cycles) dont le coût est d'environ 4 000 euros, le coût global est de l'ordre de 200 millions d'euros, soit presque autant que celui de toutes les AMP réalisées en France par an, et sans prendre en compte le coût des coelioscopies pour confirmer le diagnostic. Si l'on suit Cobo [12] et en partant sur l'hypothèse que seulement 50 % des patientes suivraient son conseil, le coût est de 1,4 milliard d'euros, soit 6 fois plus que celui de toutes les AMP réalisées en France. Nous n'avons ni les moyens humains, ni les moyens financiers, ni les moyens techniques d'une telle conduite.

Certes, la préservation systématique en cas d'endométriose permettrait à 75 % de ces femmes d'être enceintes, mais Wilson-Harris [15] a montré que parmi les patientes ayant eu une endométriose diagnostiquée à l'adolescence, 60 % sont devenues enceintes sans aucun recours médical. Et dans la thèse de Chauffour [4], portant sur une cohorte de patientes atteintes de stérilité par endométriose, 65 % ont été enceintes, ce qui en cumulant les deux chiffres amènent à 83 % d'accouchements avec seulement 30 % des femmes ayant recours à l'AMP (moyenne de 2,2 FIV). On réalise à ces chiffres le nombre étonnant de stimulations et de ponctions faites pour rien, sauf à imaginer un « abandon » massif d'ovocytes qui faciliterait le don d'ovocytes.

Donc une attitude raisonnable est de réserver cette pratique au cas d'endométriomes bilatéraux et/ou récidivants. Pour notre part, nous préconisons de faire de la façon suivante (diagramme 2) :

- mettre les patientes sous analogues pour 3 mois ;
- réaliser une sclérothérapie après un mois ;
- contrôler le résultat de la sclérothérapie un mois plus tard ;
- s'il est satisfaisant, démarrer une stimulation pour ponction et congélation ovocytaire ;
- si le nombre d'ovocytes congelés est insuffisant (< 10), proposer un deuxième cycle dans la foulée en poursuivant les analogues du GnRH ;
- attendre encore 2 à 4 mois après la dernière ponction ovocytaire pour juger si une intervention chirurgicale est nécessaire.

Diagramme 2 - Schéma de mise en œuvre de la préservation de l'infertilité en cas d'endométriome



CONCLUSION

Notre avis rejoint celui de Somigliana [13] qui pense que cette pratique doit être réservée à des cas particuliers d'endométriomes multiples et récidivants chez des femmes jeunes et sans enfants. Mais l'attitude sous-entend aussi une prise en charge raisonnée et peu chirurgicale des endométrioses dépistées précocement, car rien n'est pire que la chirurgie itérative dans cette pathologie.

Mais cette discussion ouvre de façon plus large le débat sur la préservation sociétale de la fertilité. En première vue, elle peut apparaître à certains comme un progrès médical qui apporte une égalité entre hommes et femmes, mais aussi qui couvre les aléas de la vie. Dès lors, elle pourrait être assimilée à une forme d'assurance. Mais cette assurance doit-elle être financée par les patientes ou par la société, voire par l'employeur (ce que proposent Facebook, Amazon et Apple) ? L'enjeu est de taille. Et bien sûr les centres privés d'AMP, comme celui dont dépend Cobo, ne peuvent qu'approuver une démarche qui accentuera leur activité. Les arguments contraires sont de deux ordres : un coût considérable et souvent inutile, puisqu'il est bien connu que moins de 10 % des préservations de sperme pour traitement gonadotoxique font l'objet d'une réutilisation. Le deuxième risque est celui d'une fausse sécurité conduisant à des comportements anormaux, soit des patientes retardant de façon extensive leur maternité, soit des médecins et des chirurgiens qui seront plus tentés d'aller vers des traitements castrateurs, puisqu'il y a des ovocytes.

La préservation de la fertilité est un progrès technique indiscutable mais dont les indications doivent être posées avec tempérance sans céder à la pression des médias, des patientes..., de la mode.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt dans cette publication.

Bibliographie

- [1] SART/Society For Assisted Reproduction Technology : <http://www.sart.org>
- [2] Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77:1148-55.
- [3] Chauffour C, Pouly JL, Brugnon F, Dejou L, Gremeau As, Janny L *et al.* Effect of endometriosis on IVF outcomes in case of single embryo transfer for the first IVF attempts in patients under 35. *Journal Endom Pelvic Pains Disord* 2016; 8;13-18.
- [4] Chauffour C, Pouly JL, Brugnon F, Dejou L, Gremeau AS, Canis M *et al.* Fertility at 36 post operative months after laparoscopic surgery for endometriosis about 355 patients (in press).
- [5] Pouly JL, Ouziel L, Gremeau AS, De Mouzon J, Janny L, Vignancour S *et al.* Factors affecting the cumulative live birth rate in IVF cycles. Retrospective analysis of a 1001 couples cohort. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012 Apr;40(4): 219-25.
- [6] Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Aug;195(2):421-5.
- [7] Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A *et al.* Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Nov;41(11): 1773-8.
- [8] Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod.* 2001 Dec;16(12): 2583-6.
- [9] Matsuzaki S, Houle C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2009 Jun;24(6):1402-6.
- [10] Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):459-66.
- [11] Cobo A, Remohi J, Chang CC, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online.* 2011 Sep;23(3):341-6.
- [12] Cobo A, García-Velasco JA. : Why all women should freeze their eggs. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Jun;28(3):206-10.
- [13] Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, *et al.* Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod.* 2015 Jun;30(6):1280-6.
- [14] CNGOF / Recommandations pour la pratique clinique. Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes : http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FCNGOF_2013_FINAL_RPC_tumeurs%2Bovaire.pdf&si=486
- [15] Wilson-Harris BM1, Nutter B2, Falcone T3. Long-term fertility after laparoscopy for endometriosis-associated pelvic pain in young adult women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Nov-Dec;21(6):1061-6.

Contraception et endométriose

G. PLU-BUREAU*, S. GEOFFRON, J. HUGON-RODIN
(Paris)

Résumé

L'endométriose concerne environ 5 à 10 % de la population féminine. Elle peut être responsable de douleurs pelviennes chroniques invalidantes (dysménorrhées, douleurs pelviennes non cycliques, dyspareunies) et d'infertilité. Cette pathologie étant hormono-dépendante, les contraceptions hormonales peuvent faire partie des thérapeutiques proposées. La contraception hormonale combinée a montré un effet bénéfique plus important en prise continue qu'en prise cyclique à la fois vis-à-vis des dysménorrhées dans l'endométriose superficielle ou profonde et dans les endométriomes. Une réduction des récurrences des endométriomes est aussi observée avec les contraceptions hormonales combinées. Leur efficacité, leur relative bonne tolérance et leur faible coût en font une contraception de première intention. Peu de données sont disponibles sur les microprogestatifs oraux et l'implant mais ces thérapeutiques semblent avoir un effet bénéfique sur les douleurs endométriales. Le DIU au lévonorgestrel aurait une efficacité identique à un agoniste du GnRH. Les contraceptions macroprogestatives ont une bonne

Hôpital Port-Royal - Université Paris Descartes – Unité de gynécologie endocrinienne -
123 boulevard Port-Royal - 75014 Paris

* Correspondance : genevieve.plu-bureau@aphp.fr

efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose mais peu d'études ont évalué les progestatifs utilisés en France. Aucune contraception n'est formellement contre-indiquée dans le contexte d'endométriose mais elle ne doit pas aggraver une endométriose préexistante. Ainsi une réévaluation à 3 mois de son introduction est toujours nécessaire.

Mots clés : endométriose, contraception, progestatif, contraception hormonale combinée, dispositif intra-utérin, implant

L'endométriose est une pathologie gynécologique estrogéno-dépendante, bénigne, responsable de douleurs pelviennes chroniques, le plus souvent très invalidantes, et d'infertilité. Le nombre de publications concernant cette pathologie augmente de façon exponentielle depuis plusieurs années, témoignant de l'importance de cette maladie et des recherches associées.

I. DÉFINITION

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) fonctionnel en dehors de la cavité utérine et du myomètre. De nombreux organes peuvent être le siège de lésions endométriosiques. Les localisations les plus fréquentes sont le péritoine pelvien, les ovaires, et la cloison recto-vaginale [1-3]. Des localisations thoraciques (diaphragme, plèvre) ont été rapportées entraînant des pneumothorax cataméniaux [4]. Au niveau digestif, l'endométriose est définie par une infiltration de la musculature pariétale et représente 8 à 12 % des endométrioses. Les localisations rectales, sigmoïdiennes et iléocoliques droites sont les plus fréquentes [5]. Des localisations ombilicales et musculaires notamment au niveau des muscles abdominaux ont aussi été rapportées.

Sur le plan anatomique les lésions sont classées en trois catégories :

- 1) l'endométriose superficielle qui comporte des implants péritonéaux, localisés principalement dans le pelvis ;

- 2) l'endométriose profonde infiltrant la musculature des organes pelviens, infiltrant initialement le torus utérin, les ligaments utéro-sacrés, les culs-de-sac vaginaux et en particulier le cul-de-sac postérieur, et les organes de voisinage (rectum, uretère, vessie) ;
- 3) l'endométriome correspondant à la localisation ovarienne de l'endométriose se traduisant par la présence d'un kyste ovarien de nature endométriosique.

Ces trois formes d'endométriose peuvent coexister traduisant une maladie sévère. Le diagnostic est confirmé histologiquement.

Si la physiopathologie de l'endométriose est encore débattue, plusieurs hypothèses ont été avancées. L'hypothèse principale est celle de l'implantation de matériel endométrial provenant du reflux menstruel dans la cavité péritonéale par les trompes [6]. Cependant ce reflux survient de façon physiologique chez près de 90 % des femmes, mais seul un faible pourcentage de femmes développera une endométriose. L'hypothèse de la métaplasie coelomique suppose que les lésions endométriosiques de la cavité pelvienne proviendraient de la différenciation de cellules mésothéliales en tissu *endometrial-like* [7]. Une troisième hypothèse discute le passage veineux ou lymphatique de cellules endométriales infiltrant secondairement d'autres organes (Sampson, 1927). Enfin, la transformation de cellules souches pluripotentes sanguines en cellules endométriales ectopiques a été récemment discutée [8].

Les mécanismes moléculaires liés à ces différentes hypothèses font l'objet de nombreuses recherches, particulièrement dans le domaine de l'inflammation [9]. De très probables facteurs de susceptibilité individuelle, notamment génétiques, interviendraient dans le développement de cette maladie [10]. Enfin, l'impact de certaines expositions environnementales, notamment des perturbateurs endocriniens, est fortement soupçonné [11].

La symptomatologie typique associe dysménorrhées souvent majeures, dyspareunies profondes, douleurs pelviennes chroniques, parfois accompagnées d'une symptomatologie digestive (diarrhée cataméniale, dyschésie, rectorragie...) ou urinaire (pollakiurie, hématurie cataméniale).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose pelvienne concerne environ 5 à 10 % de la population féminine en âge de procréer [2, 12]. Ce chiffre varie

considérablement en fonction des populations étudiées. Ainsi, chez les femmes ayant des douleurs pelviennes chroniques, la prévalence de l'endométriose est de 5 à 21 % tandis que chez les femmes asymptomatiques opérées pour ligature de trompe elle serait de 4 %. Cette prévalence varie également en fonction de l'âge de découverte de l'endométriose. Ainsi, une revue analysant 15 études estime une prévalence de 62 % d'endométriose diagnostiquée chirurgicalement chez des adolescentes explorées pour douleurs pelviennes ou dysménorrhée. Ce chiffre atteint même 75 % dans le sous-groupe des adolescentes ayant des douleurs pelviennes chroniques résistant au traitement [13]. Dans le cadre de l'exploration d'une infertilité primaire, une endométriose est retrouvée dans 9 à 50 % des cas [14].

Le pic de fréquence se situe autour de l'âge de 40 ans mais les données tendent à montrer que ce pic surviendrait probablement plus tôt. En effet, le délai moyen du diagnostic a été estimé à environ 12 ans aux États-Unis, 8 ans en Angleterre [12]. En France, des données récentes évaluent le délai entre les premiers symptômes d'endométriose et la première prise en charge médicale à 5,06 (3,66-6,47) ans [15].

Les facteurs de risque d'endométriose ont été identifiés par de nombreux auteurs [12]. Certaines malformations utérines à l'origine d'un reflux menstruel ont ainsi été rapportées. L'exposition au DES *in utero*, aux perturbateurs endocriniens ainsi que les expositions prolongées aux estrogènes endogènes (ménarche précoce, ménopause tardive, obésité), les cycles courts, les faibles poids de naissance constituent des facteurs de risque d'endométriose.

III. CONTRACEPTION ET RISQUE D'ENDOMÉTRIOSE

Les contraceptions hormonales combinées (CHC) interfèrent avec l'endométriose par leur effet antigonadotrope, la réduction du flux menstruel, et un possible effet sur l'implantation des cellules endométriales ayant reflué. Une récente revue de la littérature a analysé 18 études épidémiologiques évaluant le risque d'endométriose chez les utilisatrices de CHC [16]. Le risque d'endométriose pelvienne associé à l'utilisation en cours d'une CHC apparaît diminué de façon significative (OR combiné 0,63 [0,47-0,85]). En revanche, les résultats des études concernant les anciennes utilisatrices de CHC tendent à montrer des résultats inverses. Ainsi, les résultats d'une étude récente suggèrent que les femmes ayant utilisé une CHC précocement en

raison d'une dysménorrhée sévère ont un risque significativement augmenté (OR 16,2 [7,8–35,3]) d'endométriose profonde par rapport aux femmes ne l'ayant jamais utilisée [17]. Ces résultats soulignent la difficulté d'interprétation des résultats des méta-analyses dans ce domaine. En effet, l'indication de la CHC chez les femmes très jeunes lorsqu'elle n'est pas explicitement disponible dans les études ne permet pas de savoir si les jeunes femmes n'avaient pas déjà des symptômes d'endométriose au moment de la première prescription de CHC. Ainsi le critère de temporalité d'une relation causale (l'exposition [CHC] a-t-elle précédé la maladie [endométriose]) est discutable notamment dans les études de méthodologie cas-témoins.

Par ailleurs, si certains auteurs avaient suggéré un potentiel effet délétère des dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre sur le risque d'endométriose pelvienne, la plupart des études ne retrouvent pas de lien entre utilisation de DIU au cuivre et risque d'endométriose pelvienne.

IV. LES CONTRACTIONS DISPONIBLES EN CAS D'ENDOMÉTRIOSE

Compte tenu de l'hormono-dépendance de l'endométriose, les traitements hormonaux et en particulier les différentes contraceptions font partie des thérapeutiques proposées pour traiter cette pathologie. De nombreuses études ont donc été publiées et ont fait l'objet de synthèse ou de véritables méta-analyses récentes. Aucune contraception n'est contre-indiquée dans ce contexte, certaines auraient même une action efficace sur les symptômes de l'endométriose.

IV.a. Contraception hormonale combinée

Le mécanisme d'action de ces CHC sur l'endométriose semble être triple : la réduction du flux menstruel, l'inhibition de l'ovulation et l'action atrophique sur le tissu endométrial.

Dans le cas de l'endométriose superficielle ou profonde, une revue de la littérature récente [18] rapporte une diminution significative des dysménorrhées et des douleurs pelviennes non cycliques liée à l'utilisation d'une CHC en continu par rapport à une CHC utilisée de façon cyclique. En effet, la prise en continu d'une CHC permet d'une

part d'accentuer l'effet antigonadotrope, et d'autre part, le plus souvent, de supprimer le flux menstruel. Par contre, en ce qui concerne les dyspareunies, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre ces deux modalités d'administration. L'hypothèse serait que ces dernières seraient liées à des modifications anatomiques secondaires aux adhérences.

Dans le cas des endométriomes, une réduction significative des récurrences postopératoires, de la vitesse de croissance des endométriomes et de leur diamètre a été observée lors de l'utilisation d'une CHC (cyclique ou continu) comparativement à un traitement placebo [19]. Une méta-analyse récente suggère une diminution mais non significative ($p = 0,07$) du risque de récurrence des endométriomes après chirurgie associé à l'utilisation d'une CHC en continu *versus* cyclique [20]. Dans cette méta-analyse, les dysménorrhées sont significativement diminuées par la prise continue par rapport à la prise cyclique mais la diminution n'est pas significative concernant les douleurs pelviennes chroniques et les dyspareunies. Les taux d'arrêt du traitement n'apparaissent pas plus augmentés par l'une ou l'autre des modalités d'administration même si l'administration continue est associée à une augmentation des saignements anormaux.

Aucune CHC n'a montré de supériorité par rapport à une autre. En 2013, une étude comparant l'efficacité de différentes CHC contenant du gestodène, du désogestrel ou du diénogest n'a pas montré de supériorité entre les 3 groupes dans la prévention de la récurrence postopératoire des endométriomes [21].

Du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût, la CHC est une des contraceptions de première intention dans l'endométriose. Son administration en continu semble être la plus efficace en ce qui concerne les dysménorrhées, par rapport à une prise cyclique. Cependant, l'efficacité de cette stratégie sur les douleurs est inconstante : 20 à 25 % des patientes se plaignent de douleurs persistantes sous ce type de contraception.

IV.b. Contraceptions progestatives

Contraceptions microprogestatives par voie orale

Il existe peu de données concernant la contraception microprogestative dans le contexte de l'endométriose. Les effets anti-inflammatoire, immuno-modulateur et anti-gonadotrope de certains progestatifs à faible dose pourraient ainsi être bénéfiques.

Nous avons à notre disposition un essai randomisé analysant 40 patientes ayant une endométriose modérée (stade I ou II) avec dysménorrhées et douleurs pelviennes en postopératoire. Il compare le désogestrel seul à une CHC à base de désogestrel associé à l'éthinyl-estradiol [22]. Cette étude montre une diminution significative des douleurs pelviennes dans les deux groupes, sans différence significative.

Contraception microprogestative par implant

Concernant l'implant sous-cutané à l'étonogestrel, une étude pilote randomisée le comparant à l'acétate de médroxyprogestérone injectable (MPA) a été réalisée chez 41 patientes [23]. La diminution des douleurs pelviennes est significative dans les deux groupes mais aucune différence entre l'implant et le MPA n'est observée. La proportion de patientes de satisfaites à très satisfaites est comparable dans les deux groupes. Les saignements sont l'effet secondaire le plus important dans le groupe implant tandis que la prise de poids et les troubles de l'humeur sont plus fréquents dans le groupe MPA. Le taux d'interruption des traitements n'est pas différent entre les groupes.

Contraception microprogestative par dispositif intra-utérin

Le DIU au lévonorgestrel délivre de petites doses de ce progestatif directement dans l'utérus. Les concentrations intra-utérines sont donc plus élevées que celles obtenues par voie orale. Ce DIU entraîne une atrophie glandulaire endométriale, une décidualisation du stroma, et il freine la prolifération des cellules endométriales, augmente l'activité apoptotique. Le passage sérique de faibles concentrations de lévonorgestrel pourrait expliquer un effet systémique. En effet, le DIU-lévonorgestrel est efficace chez certaines patientes dans la réduction des dysménorrhées et douleurs pelviennes liées à l'endométriose (réduction satisfaisante des douleurs chez 60 à 90 % des patientes) avec une efficacité comparable à celle des agonistes de la GnRH [12, 24], malgré une activité antigonadotrope très aléatoire.

Une récente revue de la littérature [25] montre, à partir de 5 essais randomisés avec différents groupes comparateurs, que cette contraception semble aussi efficace qu'un agoniste du GNRH ou que le MPA, avec une tolérance clinique qui semble tout à fait acceptable. Enfin une étude récente [26] a évalué de façon rétrospective le risque de récurrence d'endométriose chez 61 femmes coréennes opérées pour endométriose et ayant utilisé un DIU au lévonorgestrel dans les 12 mois en postopératoire. Le taux de récurrence d'endométriose après une moyenne de suivi de 42 mois est estimé à 11 %.

Contraceptions macroprogestatives

Les contraceptions macroprogestatives ont une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose [27]. Celle-ci est liée à leur action antigonadotrope, ainsi qu'à leurs effets directs sur le tissu endométrial eutopique et ectopique. Il n'existe pas d'essai comparant l'efficacité des différents progestatifs entre eux. Seuls certains progestatifs, largement utilisés et étudiés à l'étranger mais peu utilisés en France, ont fait l'objet d'études. En France, certains autres progestatifs sont utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication pour leur bonne tolérance et leur effet antigonadotrope [28]. Un seul essai randomisé, effectué par l'équipe de Vercellini *et al.* compare l'acétate de cyprotérone à la dose de 12,5 mg à une CHC contenant 20 µg d'EE associé à 0,15 mg de désogestrel [29] sur le risque de récurrence de douleur après chirurgie. Ces deux traitements sont aussi efficaces sur ce paramètre.

IV.c. Contraceptions non hormonales

Elles ne modifient pas la symptomatologie et ne sont donc pas à considérer en première intention en cas d'endométriose pelvienne douloureuse, sauf si associées à un traitement antalgique ou hormonal non contraceptif de l'endométriose.

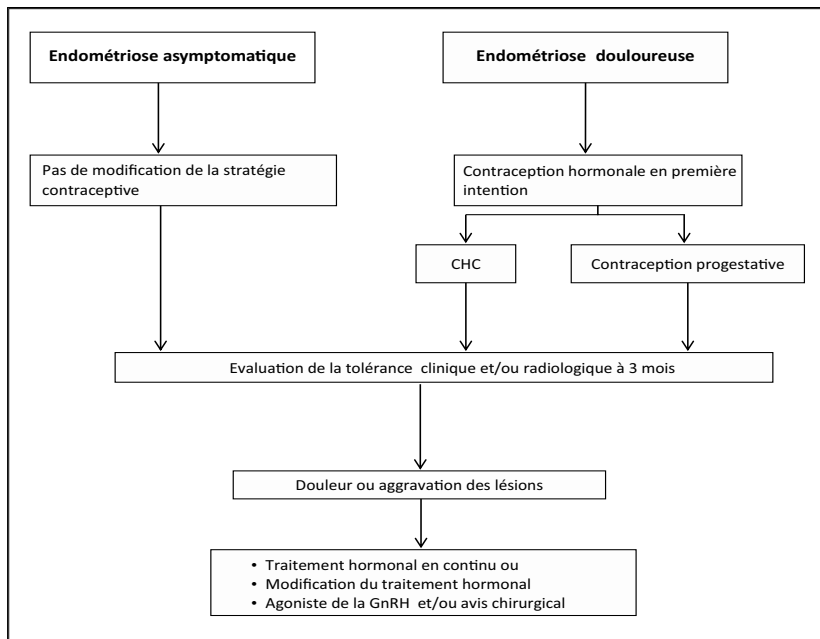
CONCLUSION

Aucune contraception n'est formellement contre-indiquée dans le contexte de l'endométriose [30]. Cependant, la contraception ne doit pas aggraver une endométriose préexistante, et dans la mesure du possible, devrait avoir un effet thérapeutique (Schéma 1).

Endométriose pelvienne asymptomatique

La prise en charge de l'endométriose pelvienne a pour objectifs de réduire les douleurs et l'infertilité liées à la pathologie. Ainsi, en cas d'endométriose asymptomatique, il n'existe pas de recommandations particulières concernant la contraception, et il n'y a pas lieu de modifier la stratégie classique de choix de contraception. Cependant la contraception ne devant pas « réveiller » une endométriose asymptomatique, sa tolérance doit être évaluée dans les 3 mois après son introduction.

Schéma 1 - En pratique : stratégie contraceptive en fonction des signes cliniques (adaptée de la référence 30)



En cas d'apparition d'une symptomatologie, la contraception devra être modifiée.

En cas de symptomatologie douloureuse liée à l'endométriose, la mise en place d'un traitement hormonal freinateur fait partie intégrante de la prise en charge de la maladie. Ainsi, en première intention une contraception hormonale est privilégiée, plutôt qu'une contraception non hormonale. On proposera en première intention une CHC (discontinue ou continue), ou une contraception progestative plutôt à dose antigonadotrope. À l'issue de trois mois de traitement symptomatique de première intention, en cas de bonne efficacité et tolérance, il convient de continuer le même traitement.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99.
- [2] Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
- [3] Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1752.
- [4] Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, *et al*. Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2322-9.
- [5] Leconte M, Borghese B, Chapron C, Dousset B. Intestinal endometriosis. *Presse Med*. 2012 Apr;41(4):358-66.
- [6] Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927 Mar;3(2):93-110.43.
- [7] Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol*. 1969 May;33(5):617-25.
- [8] Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:106-15.
- [9] Santulli P, Marcellin L, Tosti C, *et al*. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(11):1465-83.
- [10] Borghese B, Tost J, de Surville M, *et al*. Identification of susceptibility genes for peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis using a pooled sample-based genome-wide association study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:461024.
- [11] Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Jul 15. pii: S0015-0282(16)61389-4.
- [12] Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98.
- [13] Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):570-82.
- [14] Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003 Mar;30(1):1-19.
- [15] Chapron C, Lang JH, Leng JH, *et al*. Factors and Regional Differences Associated with Endometriosis: A Multi-Country, Case-Control Study. *Adv Ther*. 2016 Aug;33(8):1385-407.
- [16] Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D *et al*. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):159-70.
- [17] Chapron C, Souza C, Borghese B, *et al*. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Aug;26(8):2028-35.
- [18] Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous *versus* cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul;292(1):37-43.
- [19] Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, *et al*. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):52-6.
- [20] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, *et al*. Continuous *versus* cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):203-11.
- [21] Cucinella G, Granese R, Calagna G, *et al*. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct;288(4):821-7.
- [22] Razzi S, Luisi S, Ferretti C, *et al*. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Dec;135(2):188-90.

- [23] Walch K, Unfried G, Huber J, *et al.* Implanon *versus* medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):29-34.
- [24] Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*. 2007;75(6suppl): S134-9
- [25] Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013 Jun;41(3):548-58.
- [26] Kim ML, Cho YJ, Kim MK, *et al.* The efficacy of long-term maintenance therapy with a levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of ovarian endometrioma recurrence. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Sep;134(3): 256-9.
- [27] Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, *et al.* An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 291-305.
- [28] AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose). *J Gyn Obstet Biol Reprod*. 2007;36:193-99.
- [29] Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, *et al.* Cyproterone acetate *versus* a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):52-61.
- [30] Rousset-Jablonski C. Contraception et endométriose. In *La contraception en pratique : de la situation clinique à la prescription*. Eds Brigitte Raccah-Tebeka et Geneviève Plu-Bureau Elsevier Masson Paris 2013.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Deuxième partie
Techniques chirurgicales



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Chirurgie tubaire dans un contexte d'infertilité : quand être conservateur ou radical ?

A. WATRELOT*, G. CHAUVIN
(Lyon)

Mots clés : salpingostomie, salpingectomie, fertiloscopie, cœlioscopie, chirurgie tubaire

INTRODUCTION

La pathologie tubaire représente environ 25 % de l'ensemble des causes d'infertilité. Tous les segments de la trompe peuvent être intéressés, mais la pathologie distale représente plus de 90 % des cas.

En cas d'obturation proximale, le choix doit se faire entre chirurgie réparatrice (en général anastomose) et fécondation *in vitro* (FIV). Il n'y a donc pas ici de place pour une chirurgie radicale.

En cas d'obturation distale incomplète (phimosis), le choix est le même.

Hôpital Natecia - Centre de recherche et d'étude de la stérilité (CRES) -
22 avenue Rockefeller – 69008 Lyon

* Correspondance : watrelot@orange.fr

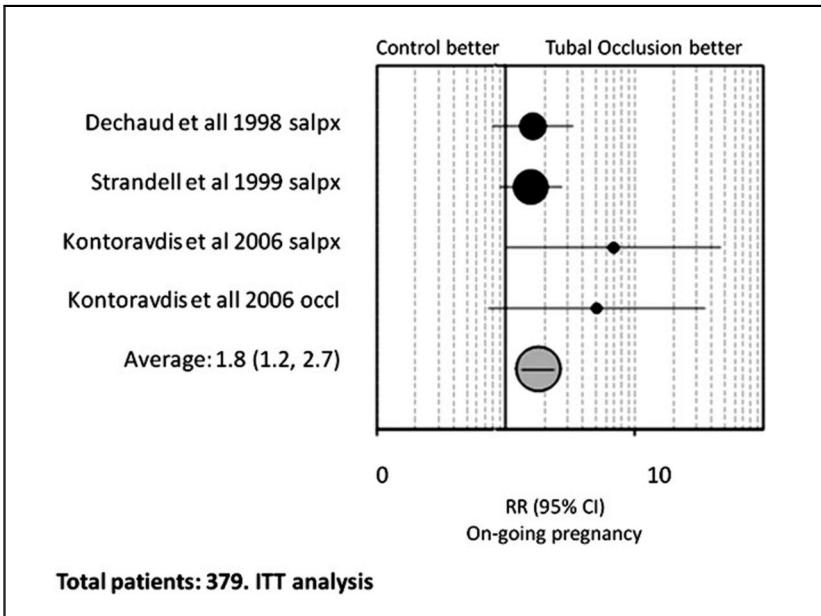
En revanche, en cas d'obturation distale (hydrosalpinx), les choses se présentent différemment.

En effet, depuis la publication de Strandell (1999) [1] confirmée maintes fois [2] (Figure 1), on sait de façon claire que tout hydrosalpinx doit être traité en raison de son impact négatif sur les résultats de la fécondation *in vitro* qui reste la seule option thérapeutique si les trompes sont obturées.

Deux options sont donc possibles : l'une radicale, consistant en général, mais pas toujours, en une salpingectomie, l'autre conservatrice, en restaurant une perméabilité tubaire ; il s'agit de la salpingostomie ou mieux salpingonéostomie (puisqu'un nouvel ostium tubaire est créé).

La question est donc de savoir quelles sont les patientes qui pourront bénéficier d'un traitement conservateur – et si oui lequel et dans quelles conditions – et quelles sont celles qui doivent plutôt se voir proposer une salpingectomie.

Figure 1 - Résultat du traitement des hydrosalpinx sur la FIV
(d'après Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. Fertil Steril 2008;90:566-8)



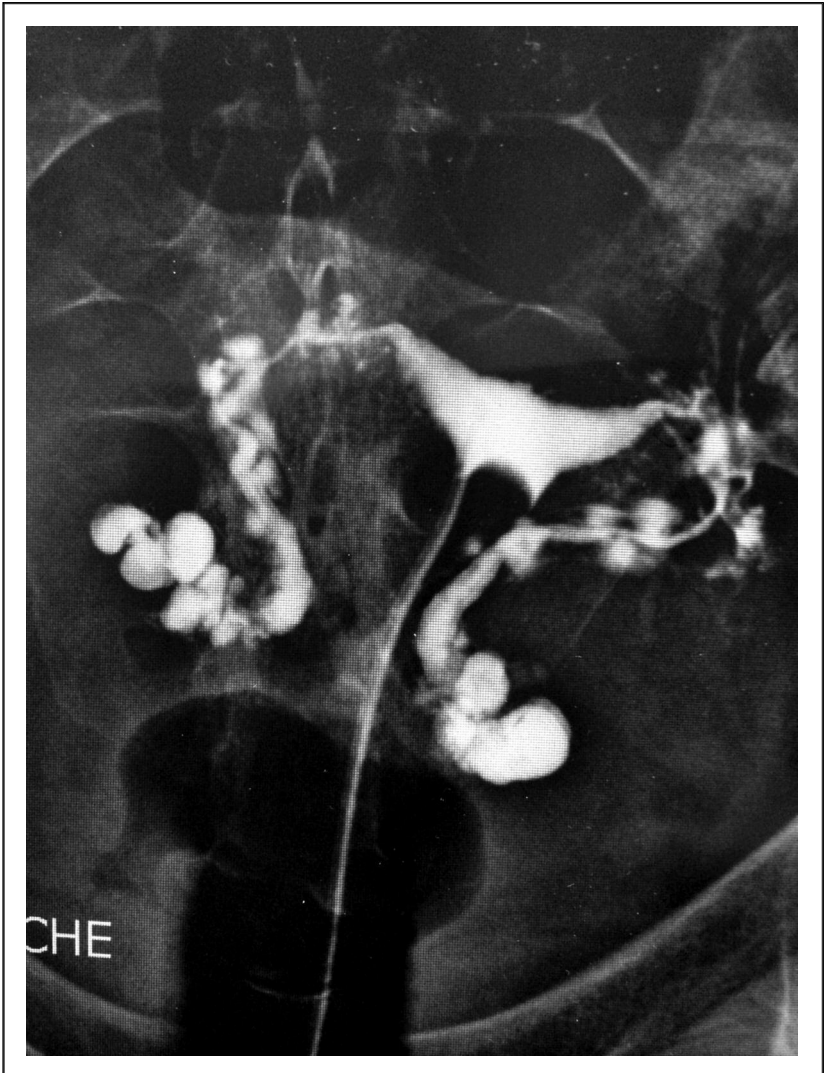
I. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'un hydrosalpinx est en règle générale aisé, soit par hystérosalpingographie (HSG) soit par hystérosonographie ou même très fortement suspecté sur une simple échographie pelvienne (Figure 2). Alors que l'hystérosonographie n'indique qu'une dilatation ampullaire, l'aspect hystérogaphique peut déjà renseigner sur la qualité de la muqueuse tubaire si des plis sont encore visibles (Figure 3) ce qui est, a priori, de bon pronostic.

Figure 2 - Hydrosalpinx : aspect échographique



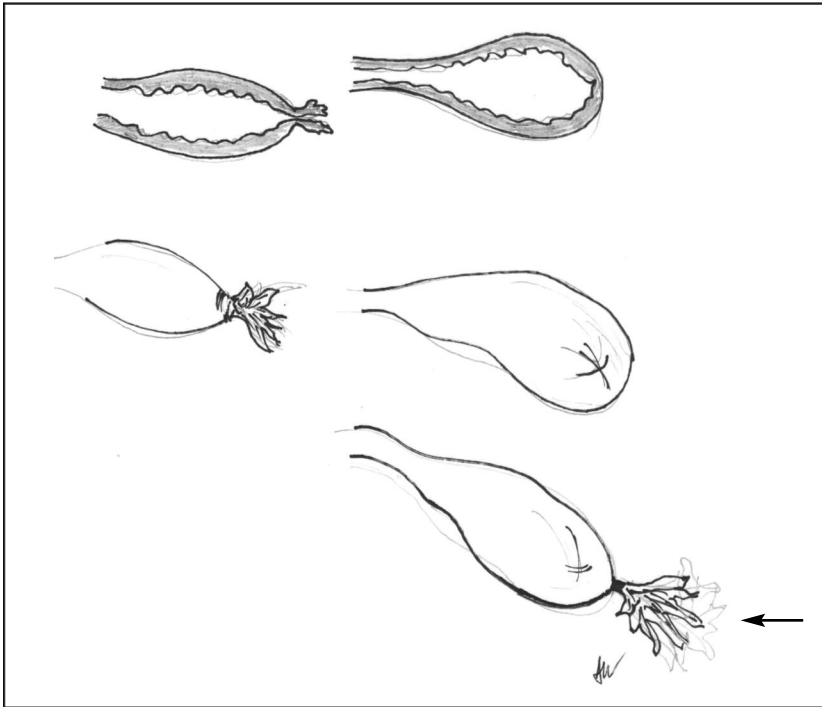
Figure 3 - HSG : hydrosalpinx bilatéral de mauvais pronostic : multiple dilatation, bords tubaires irréguliers, non-conservation des plis muqueux



Il faut néanmoins se méfier de diagnostic en excès : toute dilatation tubaire ne correspond pas à un hydrosalpinx. Il peut s'agir d'un phimosis serré (Figure 4), dont le pronostic est différent, ou d'une sacculisation de la partie distale de la trompe. Dans ce cas, il s'agit d'une hypoplasie majeure de la musculature ampullaire. De ce fait, la trompe est distendue dès que l'on injecte un liquide (produit de contraste ou sérum physiologique).

Figure 4 - Classification des lésions distales

Phimosis hydrosalpinx : noter qu'il existe parfois une frange persistante mais avec solution de continuité avec l'ampoule tubaire.



Il ne s'agit absolument pas d'un hydrosalpinx, et ces anomalies congénitales font l'objet de technique de salpingoplastie spécifique.

Ces erreurs de diagnostic par excès ne peuvent être redressées que par l'endoscopie. Classiquement il s'agit de la cœlioscopie, réfutée par de nombreuses équipes qui, la trouvant trop invasive, ne se basent que

sur l'hystérosalpingographie ou plus récemment l'hystérosonographie pour apprécier l'état tubaire [3].

Malheureusement, ces tests non invasifs ont un taux de faux négatifs entre 20 et 40 % [4, 5], de sorte que bon nombre d'indications de FIV sont portées sans qu'un bilan pelvien complet n'ait été réalisé.

C'est pour cette raison qu'à la suite des travaux de Gordts [6] nous avons proposé la fertioscopie ou hydrolaparoscopie transvaginale [7, 8], qui a montré sa précision (dans la *FLY study*) [10] et dont la lourdeur s'apparente à la ponction ovocytaire pour FIV.

Cette technique connaît un essor remarquable dans certains pays [11] mais est restée assez confidentielle en France, pratiquée seulement par une quinzaine de centres, alors même que son apprentissage n'est pas très compliqué.

En revanche, lorsque le diagnostic est certain, il n'y a pas de place pour la fertioscopie et la cœlioscopie doit être d'emblée réalisée ; elle fera la sélection et le traitement de l'hydrosalpinx radical ou conservateur.

II. SÉLECTION

Compte tenu des excellents résultats de la FIV, la chirurgie conservatrice ne se conçoit que si son pronostic est très bon, après information de la patiente sur les différentes alternatives, le choix de celle-ci restant bien sûr primordial, nous y reviendrons.

Dès les années quatre-vingt avec le développement de la micro-chirurgie tubaire, les facteurs pronostiques de la salpingonéostomie ont été décrits [12, 13]. Ils restent vrais aujourd'hui.

Parmi ces facteurs, le premier est représenté par la qualité de la muqueuse tubaire, suivie de la souplesse de la trompe, scléreuse ou pas, et de l'importance des adhérences associées. Des scores d'opérabilité ont d'ailleurs été proposés à l'époque par l'équipe clermontoise en particulier [14].

Cette sélection, nous l'avons dit, ne peut se faire que par une endoscopie, seule à même d'apprécier ces différents paramètres.

L'examen de la muqueuse tubaire (salpingoscopie), au minimum fimbriale mais plutôt ampullaire [15], est indispensable.

À cet égard, la fertioscopie permet la salpingoscopie avec la même optique, ce qui est beaucoup plus facile qu'au cours de la

coelioscopie [16-18], car alors il faut deux optiques, deux sources de lumière froide et au total peu d'équipes réalisent la salpingoscopie coelioscopique en routine [19].

III. LA CHIRURGIE CONSERVATRICE (SALPINGONÉOSTOMIE)

Toute une série de critères sont à envisager avant de prendre une décision chirurgicale.

III.a. Critères liés à la trompe

Pour envisager un traitement conservateur, il est important répétons-le, que la trompe considérée présente les caractères suivants :

- muqueuse tubaire normale ou avec plis aplatis mais sans adhérences intra-tubaires (qui constituent une contre-indication absolue) ;
- paroi tubaire ayant gardé une bonne souplesse sans épaissement notable (et il vaut souvent mieux un hydrosalpinx très dilaté avec paroi fine qu'un petit à paroi épaissie) ;
- adhérences vélamenteuses ou vascularisées mais non épaisses ni inflammatoires ;
- obturation distale, mais excellente perméabilité des autres segments de la trompe (une obturation bifocale est une contre-indication à la salpingonéostomie).

Enfin, le caractère uni ou bilatéral de l'hydrosalpinx sera également important dans la décision.

III.b. Critères liés au chirurgien et à son expérience

L'expérience de l'opérateur et de son équipe sont certainement des facteurs importants à prendre en compte avant d'opérer. Une étude réalisée en Angleterre en 1990 [20] avait montré des résultats désastreux (avec un taux de grossesses de seulement 4 % !) sur une série réalisée dans deux hôpitaux généraux, sans expérience particulière dans la chirurgie des trompes.

Dans les mains d'équipes expérimentées, les résultats sont tout à fait différents [21].

III.c. Critères techniques

Seule une technique rigoureuse permet d'espérer un bon résultat en termes de grossesse.

Dès 1980, les pionniers de la microchirurgie comme Winston ou Gomel avaient décrit très précisément les prérequis de la salpingonéostomie (Figure 5). Ceux-ci restent d'actualité, même si l'abord chirurgical a changé. En effet, on ne peut imaginer aujourd'hui réaliser une salpingonéostomie autrement que par cœlioscopie. Ceci pour plusieurs raisons : la cœlioscopie donne une meilleure vision, elle est mini-invasive et expose moins, en théorie, à la constitution d'adhérences postopératoires.

Les résultats de la salpingonéostomie par cœlioscopie sont d'ailleurs au moins égaux à ceux obtenus par microchirurgie classique [21] (Tableau I).

Figure 5 - Critères pour la microchirurgie tubaire (d'après Winston RM, 1980)

<ul style="list-style-type: none"> — Bon éclairage — Bonne exposition — Grossissement — Instrumentation microchirurgicale et en particulier pinces atraumatiques (« no touch technique ») — Hémostase soigneuse, mais économe — Irrigation pour éviter la dessiccation péritonéale — Microsutures <p>(tous ces critères sont aujourd'hui réunis en cœlioscopie)</p>
--

Tableau I - Résultats de la chirurgie tubaire

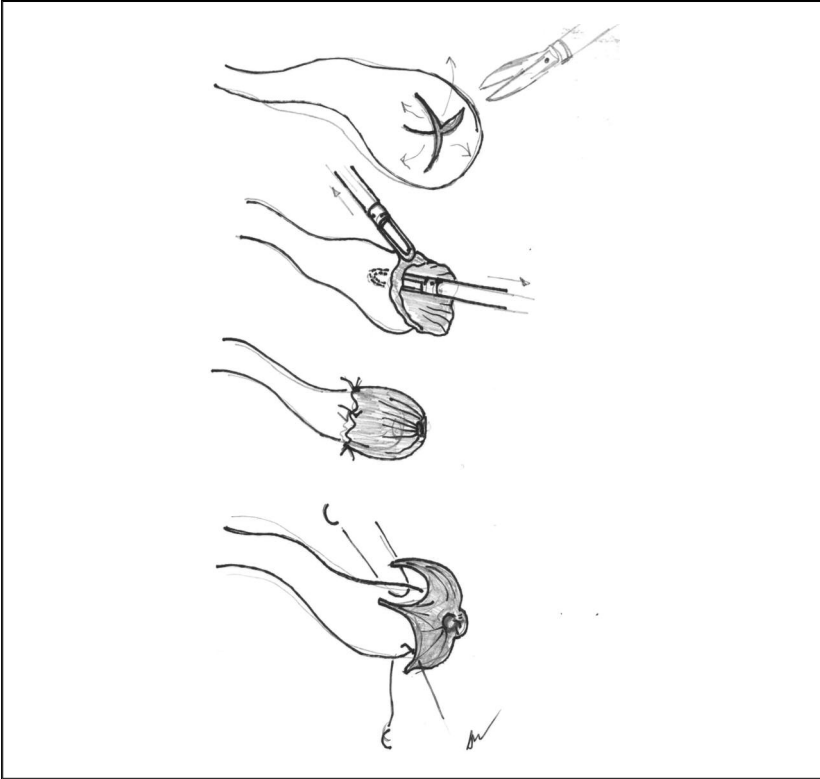
Le taux de grossesses après fimbrioplastie reste stable dans le temps. Pour les hydrosalpinx, le taux de grossesses est beaucoup plus important en raison d'une sélection rigoureuse des cas (in Watrelot. Current practice in tubal surgery. Reprod Biomed Online 2011).

	1986-1998 Microchirurgie	1998-2008 Laparoscopie
Phimosi (fimbrioplastie)	N = 823 Grossesses = 448 (54,4 %)	N = 468 Grossesses = 236 (50,4 %)
Hydrosalpinx (salpingostomie)	N = 489 Grossesses = 89 (18,2 %)	N = 247 Grossesses = 119 (48,1 %)

Si la trompe est assez souple, il faut essayer de réaliser une néostomie en manchette (*cuff salpingostomy* des Anglo-Saxons) (Figure 6) ; sinon une néostomie en raquette sera pratiquée.

Figure 6 - Salpingoneostomie en manchette

Ouverture de l'hydrosalpinx, retournement « en doigt de gant » de la muqueuse à l'aide d'une pince atraumatique, fixation de l'éversion au 6 x 0.



L'intervention débute généralement par l'adhésiolyse péri-tubo-ovarienne car il est bien rare d'avoir un hydrosalpinx pur non situé dans une « ambiance adhérentielle ». Une fois ce temps achevé, la néostomie proprement dite peut débiter (Figure 6).

L'incision initiale au niveau de l'hydrosalpinx sera pratiquée si possible au lieu de l'ancien ostium. Le grossissement donné par le cœlioscope permet en général de repérer les zones scléreuses où la

coalescence des franges a eu lieu. À partir de ce point, des incisions radiaires seront pratiquées par section ou taxis doux. Si les incisions sont faites au bon endroit, il n'y a pratiquement aucun saignement. Si un saignement apparaît, on fera une hémostase à la pince bipolaire en étant le plus économe possible.

Dans tous les cas, il est important d'utiliser des instruments atraumatiques, dépourvus de griffes.

Lorsque l'éversion des franges tubaires est obtenue, il semble important de fixer l'éversion à l'aide de sutures fines (5 ou 6 x 0) et de réaliser des nœuds intra-corporéaux. Le maintien de l'éversion à l'aide du laser CO₂ ou de la pince bipolaire (technique de Bruhat) (*flower effect*) paraît séduisant mais cela crée un anneau de sclérose péri-fimbrial qui, au moins en théorie, entraîne un risque accru de réobturation [22].

Une fois la néostomie achevée, il est important de laver le pelvis abondamment, éventuellement avec une solution anti-adhérentielle type Adept [23] ou de laisser un gel d'acide hyaluronique au contact des surfaces opérées, tout cela bien sûr dans un but anti-adhérences. Il est important de souligner que la coelioscopie n'empêche pas la formation d'adhérences (même si elle les minimise probablement) et que la technique est plus importante que les « barrières » anti-adhérences dans la prévention de la récurrence ou l'apparition *de novo* des adhérences.

III.d. Critères liés à la patiente

L'information et le consentement sont particulièrement importants : en effet une salpingectomie bilatérale est souvent très mal vécue, véritable « amputation » pour la patiente, et bien évidemment seule la FIV permet d'obtenir une grossesse.

À l'inverse, une salpingoplastie couronnée de succès permet éventuellement l'obtention naturelle de plusieurs grossesses. Aussi de nombreuses patientes préfèrent tenter une salpingonéostomie dans un premier temps, quitte à réaliser une salpingectomie secondaire en cas de réobturation.

Cet impact psychologique ne doit pas être sous-estimé et doit faire l'objet d'un entretien minutieux avec la patiente.

En revanche, en cas d'hydrosalpinx unilatéral, la salpingectomie est mieux acceptée, et ce d'autant que l'on peut expliquer à la patiente que cela affecte peu sa fécondité spontanée, comme l'ont montré les études comparant la fertilité après salpingectomie pour grossesse extra-utérine (GEU).

Le risque de GEU post-salpingonéostomie doit également être évoqué.

Enfin, toutes ces options doivent être « mises sur la table » avant l'intervention, puisque la décision finale sera faite en peropératoire, ce qui implique que le contrat de confiance entre chirurgien et patiente soit parfait.

III.e. Critères liés au couple

La discussion entre chirurgie conservatrice et radicale ne se pose vraiment que si les chances de grossesse spontanées du couple sont réelles. En effet, lorsqu'un facteur masculin est prépondérant imposant l'ICSI, il y a peu d'intérêt à proposer une chirurgie conservatrice, hormis une demande très formelle de la patiente.

III.f. Résultats de la chirurgie conservatrice

Les résultats de la chirurgie conservatrice sont aujourd'hui bien connus.

Ils n'ont pas vraiment varié depuis l'ère de la microchirurgie. Ces résultats dépendent des différents critères exposés plus haut. Néanmoins, les progrès constants de la FIV imposent aujourd'hui de n'opérer que les très bons cas. Nous avons ainsi vu dans notre équipe nos résultats passer de 18 % à 48 % uniquement en raison d'une sélection rigoureuse.

Ceci se retrouve dans de nombreuses publications : la dernière en date, en 2015 [24], est une méta-analyse ayant colligé 22 études échelonnées entre 1972 et 2014.

Bien que ces études soient peu homogènes (le taux de grossesse varie de 19 à 77 %) et étalées sur une grande période, incluant des patientes traitées par microchirurgie ou cœlioscopie, le taux cumulé de grossesse est de 27 % (31 % pour les patientes entre 27 et 32 ans) avec un taux de GEU de 10 %, un taux de fausse couche spontanée de 7 %, et au total 25 % d'enfants vivants.

Il faut également noter qu'il n'existe pas d'essai randomisé comparant l'effet de la salpingostomie *versus* salpingectomie avant réalisation de la FIV.

Enfin, et cela était connu dès 1980, le délai d'obtention d'une grossesse est de 8,7 % à 6 mois, 21 % à 12 mois pour atteindre un

plateau à 27 % à 24 mois. Cela est également à prendre en compte dans la décision opératoire.

Par ailleurs, nous avons vu l'importance d'obtenir une adhésion de la patiente au traitement proposé, de sorte que parfois des cas au pronostic moyen seront opérés de façon conservative, la patiente préférant courir le risque d'une réintervention plutôt que de subir une salpingectomie d'emblée. Les résultats en seront bien sûr affectés.

Enfin, concernant l'âge des patientes, il est classique de dire que la salpingonéostomie s'adresse aux patientes jeunes qui peuvent se donner « un peu de temps » pour obtenir une grossesse spontanée. Cela reste vrai, mais à notre avis il existe une deuxième période de la vie où la chirurgie conservatrice peut être proposée, après 40 ans. En effet, à partir de cette date, les résultats de la FIV diminuent très fortement, alors que les possibilités de grossesse spontanées peuvent être meilleures. Une chirurgie conservatrice peut donc être tentée (ce qui n'empêche pas de proposer une FIV rapide même si cette option n'est pas la plus économique) [25].

Au total, compte tenu d'une sélection rigoureuse, environ 40 % de grossesses seront obtenues et l'on peut considérer que ce taux représente ce vers quoi les équipes doivent tendre : un chiffre inférieur est dû soit à une technique insuffisante soit à une sélection insuffisante, un chiffre supérieur peut correspondre à une sélection trop rigoureuse et il est alors légitime de se demander si l'on n'est pas trop radical.

IV. CHIRURGIE RADICALE

Quand le pronostic est mauvais, il n'y a pas d'autres solutions que de proposer une chirurgie radicale. La salpingectomie doit être faite de façon rigoureuse, c'est-à-dire en respectant la vascularisation ovarienne. En effet, même si cela est controversé, une salpingectomie qui ne serait pas économe pour le méso risque d'avoir des conséquences sur la vascularisation ovarienne, et donc sur la fonction de l'ovaire [26].

Par ailleurs, la salpingectomie est parfois difficile et d'autres méthodes ont été proposées, comme la pose de clips tubaires, voire d'Essure®.

Les résultats à court terme semblent bons mais sujets à de nombreuses controverses, en particulier en ce qui concerne Essure® [27].

CONCLUSION

Moyennant une sélection, une technique et une information rigoureuses, la chirurgie tubaire reste d'actualité.

Malheureusement, elle intéresse peu les spécialistes de la reproduction, d'autant que la majorité des « fivistes » n'ont aujourd'hui plus de compétence chirurgicale.

Il semble urgent que l'enseignement de la chirurgie tubaire soit repensé et que celle-ci soit repositionnée en complément et non en concurrence de la FIV. La pratique des staffs d'équipe (ou des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)), incluant un ou plusieurs chirurgiens de la reproduction, devrait être systématique en présence d'une patiente présentant une pathologie pouvant faire discuter une indication chirurgicale, que ce soient des myomes, une endométriose et bien sûr un hydrosalpinx.

Les dernières recommandations de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) [28] sont les suivantes : « *The evidence is fair to recommend laparoscopic neosalpingostomy for the treatment of mild hydrosalpinges in young women with no other significant infertility factors* » (Il est logique de recommander la salpingonéostomie pour le traitement des hydrosalpinx de pronostic bon ou moyen chez les patientes jeunes sans autres facteurs importants d'infertilité). Elles nous semblent tout à fait adaptées en guise de conclusion.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet.

Bibliographie

- [1] Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999 Nov;14(11):2762-9.
- [2] Dechaud H, Daures JP, Arnal F, Humeau C, Hedon B. Previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertility Sterility* 1998;69:1020-1025.
- [3] Chapron C, Querleu D, Bruhat MA *et al.* Surgical complications of diagnostic and operative gynaecologic laparoscopy: a serie of 29966 cases. *Hum Reprod* 1999;13:867-872.
- [4] Swart P, Mol BW, Van Beurden M *et al.* The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-491.
- [5] Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with Hysterosalpingography and laparoscopic dye perturbation to evaluate patency test. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003 Aug;10(3):367-72.
- [6] Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998 Jan;13(1):99-103.
- [7] Watrelot A, Gordts S, Andine JP, Brosens I. Une nouvelle approche diagnostique : La Fertiloscopie. *Endomag* 1997;21:7-8.
- [8] Watrelot A. Hydrolaparoscopie transvaginale (fertiloscopie). In *Encyclopedie Med. Chir (EMC) Elsevier* edit. 2015;41-517.
- [10] Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of Fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999;14:707-711.
- [11] Watrelot A, Nisolle M, Hocke C *et al.* Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? The FLY study: A comparison of Fertiloscopy versus laparoscopy in infertility. *Hum Reprod* 2003;18:834-839.
- [12] Tanos V, Bigatti G *et al.* Transvaginal endoscopy: new technique evaluating female infertility in three Mediterranean countries' experiences. *Gynecol Surg* 2005;2(4):241-243.
- [13] Winston R. Reconstructive surgery at the lateral end of the fallopian tube. In. *Tubal infertility: diagnosis and treatment*. London, Blackwell, Winston R. Chamberlain editors. 1982:79-104.
- [14] Winston RM, Margara RA. Microsurgical salpingostomy is not an obsolete procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 Jul;98(7):637-42.
- [15] Mage G, Pouly JL, Bouquet de Jolinières J, Chabrand S, Riouallon A, Bruhat MA. A preoperative classification to predict the intrauterine and ectopic pregnancy rate after distal microsurgery. *Fertil Steril* 1986;4:807-810.
- [16] Surrey E. Microendoscopy of the human Fallopian Tube. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(4):383-390.
- [17] Watrelot A, Dreyfus JM. Explorations intra-tubaires au cours de la fertiloscopie. *Reprod Hum et Horm* 2000;12:39-44.
- [18] Watrelot A, Dreyfus JM, Cohen M. Systematic Salpingoscopy and Microsalpingoscopy during Fertiloscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:453-459.
- [19] Anker B, Brandstatter M, Sliutz G, Watrelot A, Wierrani F, Schramm W. Computerized in vivo classification of methylene blue stained fallopian tube mucosal damage: preliminary results. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(4):389-393.
- [20] Watson AJ, Gupta JK, O'Donovan P, Dalton ME, Lilford RJ. The results of tubal surgery in the treatment of infertility in two non-specialist hospitals. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 Jul;97(7):561-8.
- [21] Watrelot A, Chauvin G. Current practice in tubal surgery and adhesion management: a review. *Reprod Biomed Online* 2011 Jul; 23(1):53-62.
- [22] Chong AP. Pregnancy outcome in neosalpingostomy by the cuff vs Bruhat technique using the carbon dioxide laser. *J Gynecol Surg* 1991;7(4):207-10.
- [23] Di Zegera GS, Verco SJ, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D *et al.* A randomized controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of

adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2002;17:1031-1038.

[24] Chu J, Harb HM, Gallos ID *et al.* Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2015;30(8):1882-1895 first published online June 16, 2015.

[25] Van Weert JM, Van Den Broek J, Van der Steeg JW *et al.* Patient's preferences for intrauterine insemination or in vitro fertilization. *RBM online* 2007;15(4):422-427.

[26] Gelbaya TA, Nardo L, Fitzgerald CT, Horne G, Brison GR, Lieberman B. Ovarian

response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of Fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil.Steril* 2006;5;1464-1468.

[27] Legendre G, Vialard GJ, De Ziegler D, Pouly JL, Watrelot A. Proximal occlusion of hydrosalpinges by Essure (R) before assisted reproduction techniques: a French survey. *Eur J Obstet Gyn Biol Reprod* 2014;181;300-304.

[28] Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). *Fertil Steril* 2012;97(3):539-45.

Chirurgie du fibrome après traitement par SPRM : un nouveau challenge

A. AGOSTINI
(Marseille)

Mots clés : myomectomie, ulipristal, modulateur spécifique des récepteurs à la progestérone (SPRM)

INTRODUCTION

La myomectomie est une intervention fréquente en France et permet un traitement chirurgical conservateur des fibromes [1]. La principale complication peropératoire est l'hémorragie avec risque de transfusion et d'hystérectomie d'hémostase. Afin de diminuer ce risque, plusieurs procédures pré ou peropératoires sont proposées, telles que l'embolisation préopératoire des artères utérines, la technique du tourniquet ou la ligature temporaire ou définitive des artères utérines [2]. Le risque hémorragique de la myomectomie dépend de plusieurs facteurs mais l'un des plus importants est probablement le plan de clivage chirurgical.

Hôpital de la Conception - Service de gynécologie-obstétrique - 147 boulevard Baille - 13005 Marseille

Correspondance : aubert.agostini@ap-hm.fr

I. PSEUDO-CAPSULE PÉRIFIBROMATEUSE

D'après certains auteurs, il existe une pseudo-capsule entre le fibrome et le myomètre sain. Cette pseudo-capsule est constituée d'éléments collagéniques et neurovasculaires [3]. Au sein de cette pseudo-capsule, il existe un réseau vasculaire intense, distinct de la vascularisation myométriale adjacente. Ce réseau vasculaire entoure le fibrome avec très peu de vaisseaux pénétrant ce dernier [4]. L'angiogénèse au niveau de ce réseau vasculaire est stimulée par différents facteurs et semble différente de celle du myomètre adjacent. Au sein de cette pseudo-capsule, il existe un tissu nerveux et la présence de neuromédiateurs impliqués dans la réparation tissulaire [5, 6]. Il en découle deux éléments importants au niveau chirurgical. Le premier est d'éviter une effraction de cette capsule pendant la myomectomie afin d'éviter les saignements. Le deuxième est la nécessité de conserver cette pseudo-capsule qui aura un rôle important dans la régénération du tissu neuromusculaire utérin.

II. MYOMECTOMIE INTRACAPSULAIRE

L'incision utérine doit être réalisée en regard du myome. Il n'existe pas de préférence concernant l'orientation de l'incision car le réseau vasculaire périmyomateux est dense et entoure la totalité du fibrome [7]. La technique de la myomectomie par voie abdominale haute pour les myomes à composante interstitielle doit respecter cette pseudo-capsule et doit être une énucléation [2]. Le fibrome doit être libéré progressivement de ces attaches à cette pseudo-capsule qui doit rester au sein de la loge de myomectomie [5, 8]. Si le plan de clivage chirurgical est trop loin au sein de la pseudo-capsule, ceci augmentera les saignements avec comme principales conséquences une utilisation massive d'électrocoagulation, probablement délétère pour la qualité de cicatrisation [9].

Il n'existe pas d'étude permettant d'évaluer cliniquement si le fait de respecter cette pseudo-capsule permet une meilleure cicatrisation par rapport à une exérèse plus large. Cependant, il semble qu'il soit bénéfique de laisser en place cette pseudo-capsule richement vascularisée et contenant une concentration élevée de neuropeptides impliqués dans la réparation tissulaire [3].

III. MODIFICATIONS DE LA CAPSULE APRÈS ANALOGUES DE LA GNRH LH-RH ET IMPLICATION CHIRURGICALE

L'utilisation des analogues permet une réduction du volume des fibromes et une correction de l'anémie en préopératoire [10]. Concernant les bénéfiques peropératoires, une méta-analyse récente sur la myomectomie par cœlioscopie rapporte une diminution des pertes sanguines sans modification de la durée opératoire [11]. En ce qui concerne les bénéfiques par laparotomie, dans une revue de la Cochrane Database qui comprenait indifféremment les études avec laparotomie ou cœlioscopie, il n'existait pas de diminution de la durée opératoire ou des pertes sanguines [10]. Le seul bénéfice est la diminution du taux d'incision verticale [10].

Plusieurs auteurs ont rapporté des difficultés techniques concernant les modifications du plan de clivage entre fibrome et myomètre sain, que ce soit par cœlioscopie ou laparotomie [12, 13]. Une étude histologique de la zone frontière entre le fibrome et le myomètre sain rapporte des modifications histologiques et immunohistochimiques au sein de la pseudo-capsule. En effet, les aspects de limites franches au niveau de la pseudo-capsule deviennent plus flous en cas de traitement préopératoire par analogues. Parallèlement, la vascularisation diffuse de la pseudo-capsule diminue après traitement préopératoire par analogues. Ces modifications expliqueraient les difficultés à trouver un plan de clivage [14].

IV. MODIFICATIONS DE LA CAPSULE APRÈS ACÉTATE D'ULIPRISTAL

L'acétate d'ulipristal est indiqué en préopératoire en cas de fibromes avec des symptômes modérés à sévères chez la femme adulte en âge de procréer. Le terme symptôme comprend notamment les symptômes liés à une anémie.

Il est important de souligner l'importance de l'anémie préopératoire sur le devenir postopératoire. En effet, la présence d'une anémie préopératoire est un facteur indépendant sur le risque de complications et morbidité globale en chirurgie gynécologique [15]. Cette situation d'anémie préopératoire est bien entendu très fréquente dans la pathologie fibromateuse. Ainsi, il nous semble essentiel que les

patientes aient une correction de l'anémie avant toute intervention chirurgicale pour fibrome.

Il existe une diminution du volume des fibromes après administration d'ulipristal [16]. Cette diminution du volume est secondaire à différents mécanismes [17]. Au niveau de la pseudo-capsule, il n'existe à ce jour aucune étude permettant d'affirmer qu'il existe des modifications. Cependant, plusieurs opérateurs entraînés rapportent des cas d'interventions de myomectomie ayant été particulièrement difficiles ou hémorragiques après l'utilisation d'ulipristal, mais aucun cas clinique ou étude comparative ne sont disponibles. Il semble cependant logique de penser qu'étant donné qu'il existe des modifications de la taille du fibrome, il existe directement ou indirectement des modifications de la pseudo-capsule.

Deux modifications indirectes de la pseudo-capsule sont à envisager : l'augmentation du rapport entre la taille de la pseudo-capsule et celle du fibrome et la modification de la pression sur le réseau veineux de la pseudo-capsule.

La taille de la pseudo-capsule est en moyenne de 10 mm [18]. Le fibrome diminue de taille après administration d'ulipristal ; la taille de la pseudo-capsule n'est peut-être pas modifiée. Ainsi, en cas de diminution de taille du fibrome, le rapport entre la taille de la pseudo-capsule et le fibrome augmente. On peut aussi supposer qu'il existe une expansion de la taille de la pseudo-capsule, étant donné la diminution de la pression du fibrome, ce qui augmenterait encore plus le rapport entre la taille de la pseudo-capsule et le fibrome. Au niveau chirurgical, cela implique que lorsqu'on essaye d'atteindre un fibrome ayant largement diminué sous ulipristal, la couche intermédiaire entre myomètre sain et fibrome – qui est la pseudo-capsule – semblera relativement augmentée. Il convient donc de ne pas hésiter à continuer à inciser cette pseudo-capsule jusqu'à atteindre le fibrome lui-même. Ce n'est qu'après avoir repéré correctement le fibrome qu'on essaiera de réaliser une myomectomie intracapsulaire. L'une des erreurs chirurgicales consiste à ne pas atteindre le fibrome et à commencer à effectuer la myomectomie en essayant de trouver un plan de clivage dans la pseudo-capsule. Ce plan de clivage est par définition hémorragique. Il est probable qu'il soit encore plus hémorragique dans le cas de fibrome ayant diminué de taille sous ulipristal. En effet, l'étude de la couronne vasculaire de la pseudo-capsule met en évidence un réseau veineux aplati par la pression du fibrome adjacent. La diminution du volume du fibrome entraîne une diminution de cette pression au niveau de ce réseau veineux. Ainsi, il est fort probable qu'en cas de clivage effectué au niveau de la pseudo-capsule, les saignements seront augmentés.

Les modifications directes sur la pseudo-capsule ne sont pas connues mais il est logique de penser que l'acétate d'ulipristal agit à ce niveau et expliquerait en partie la modification du volume des fibromes. Ces modifications directes ont peut-être un retentissement sur les gestes chirurgicaux de la myomectomie. Il est donc nécessaire d'avoir des études spécifiques, radiologiques ou histologiques permettant d'évaluer les modifications de la pseudo-capsule périfibromateuse.

CONCLUSION

Il existe probablement une modification de la zone périfibromateuse pouvant changer les conditions de réalisation de la myomectomie. Cependant, il semble que les risques de difficultés chirurgicales qui pourraient en découler sont évitables si les règles de bonnes pratiques chirurgicales sont respectées. Ces modifications de la zone périfibromateuse ne doivent pas remettre en cause le rapport bénéfice-inconvénient du traitement préopératoire par ulipristal.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare être consultant pour le laboratoire Gedeon Richter.

Bibliographie

- [1] Fernandez H, Chabbert-Buffet N, Koskas M, Nazac A. [Epidemiological data for uterine fibroids in France in 2010-2012 in medical center--analysis from the French DRG-based information system [PMSI]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43:616-28.
- [2] Ménager N, Marcelli M, Crochet P, Cravello L, Gamerre M, Agostini A. *Myomectomie par laparotomie, techniques chirurgicales en gynécologie*. Encyclopédie médico-chirurgicale 2016.
- [3] Tinelli A, Malvasi A, Hurst BS, Tsin DA, Davila F, Dominguez G, Dell'edera D, Cavallotti C, Negro R, Gustapane S, Teigland CM, Mettler L. Surgical management of neurovascular bundle in uterine fibroid pseudocapsule. *JSL* 2012;16:119-29.
- [4] Walocha JA, Litwin JA, Miodonski AJ. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Hum Reprod* 2003;18:1088-93.
- [5] Tinelli A, Hurst BS, Mettler L, Tsin DA, Pellegrino M, Nicolardi G, Dell'Edera D, Malvasi A. Ultrasound evaluation of uterine healing after laparoscopic intracapsular myomectomy: an observational study. *Hum Reprod* 2012;27:2664-70.
- [6] Malvasi A, Tinelli A, Cavallotti C, *et al*. Distribution of Substance P [SP] and Vasoactive Intestinal Peptide [VIP] neuropeptides in pseudocapsules of uterine fibroids. *Peptides* 2011;32: 327-332.
- [7] Discepola F, Valenti DA, Reinhold C, Tulandi T. Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1301-3.
- [8] Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol* 2013; 121:856-68.
- [9] Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005;83:1-23.
- [10] Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; [2]:000547.
- [11] Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:303-9.
- [12] Beyth Y. Gonadotropin-releasing hormone analog treatment should not precede conservative myomectomy. *Fertil Steril* 1990; 53:187-8.
- [13] Acien P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996;65:41-51.
- [14] De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, Carbone IF, Di Lieto A. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:44-7.
- [15] Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS One* 2015;10: e0130861.
- [16] Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
- [17] Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015;104:426-34.
- [18] Hsu WC, Hwang JS, Chang WC, Huang SC, Sheu BC, Torg PL. Prediction of operation time for laparoscopic myomectomy by ultrasound measurements. *Surg Endosc* 2007; 21:1600-6.

Endométriose de la cloison recto-vaginale : technique du *shaving*

M. CANIS*, R. BOTCHORISHVILI, N. BOURDEL, B. RABISCHONG,
A.S. GREMEAU, S. CURINIER, P. BOUCHET, C. CHAUFFOUR,
S. CAMPAGNE, J.L. POULY, S. MATSUZAKI
(Clermont-Ferrand)

Résumé

Le traitement de l'endométriose du cul-de-sac postérieur avec infiltration digestive est un geste complexe qui doit être guidé par les données cliniques et par les données d'imagerie fournies par un radiologue formé à cette pathologie. Le traitement de ces lésions doit être réalisé par une équipe chirurgicale multidisciplinaire dont le chef d'orchestre est le chirurgien gynécologue qui prend les décisions en fonction de la clinique et des contraintes techniques qu'il impose aux autres chirurgiens. Le choix entre shaving et résection digestive ne peut être définitif que pendant l'intervention. Même entre les mains d'expert, les données de l'imagerie ne permettent pas toujours un bilan suffisamment précis pour une décision définitive.

Nous privilégions le shaving à chaque fois qu'il est possible. Pour cela nous libérons la lésion infiltrante de toutes ses attaches avec les organes gynécologiques. Cela permet une mobilité optimale de la lésion au moment où débute le traitement de l'infiltration digestive. Le nodule est extrait de la paroi digestive grâce à la dissection progressive de chacune des surfaces rectales. Le principe est de faire toujours ce qui est facile pour faire plus facilement ce qui était difficile.

CHU Estaing - Service de gynécologie-obstétrique - 1 place Lucie et Raymond Aubrac - 63000 Clermont-Ferrand

* Correspondance : mcanis@chu-clermontferrand.fr

Mots clés : endométriose infiltrante, endométriose digestive, shaving, chirurgie

INTRODUCTION

L'endométriose est une maladie bénigne. Dans le cul-de-sac postérieur, les lésions infiltrent souvent le tube digestif de manière superficielle ou profonde. Un traitement aussi complet que possible de ces lésions est nécessaire pour limiter le risque de récurrence des douleurs. Lorsque la musculature digestive est concernée, quatre approches chirurgicales ont été décrites pour le traitement de ces lésions [1-5] :

- la résection colique et/ou rectale systématique avec l'hypothèse que les marges de résection doivent être saines comme dans le cadre d'une pathologie maligne ; cette approche permet une exérèse carcinologique de la maladie mais expose à des conséquences fonctionnelles digestives spécifiques [2] ;
- le *shaving* superficiel qui réalise le traitement des lésions gynécologiques en laissant en place toute ou la majorité de l'infiltration digestive ; ce geste prudent limite le risque de complications postopératoires mais laisse en place une partie importante de la maladie dans l'épaisseur du tube digestif [3] ;
- le *shaving* profond qui, en plus de l'exérèse des lésions gynécologiques réalise l'excision de la lésion digestive, en recherchant un plan de clivage dans l'épaisseur de la paroi digestive. Cette approche comporte un risque de complication sévère immédiate, proche de celui de la résection colique mais expose moins aux conséquences fonctionnelles digestives [4] ;
- la résection discoïde par voie transanale ou par voie abdominale, qui va exciser un quartier d'orange sur le rectum pour réaliser l'ablation complète de la zone d'infiltration digestive. Cette approche intermédiaire peut utiliser une résection avec suture ou un voire deux agrafages transanaux ; elle est possible si l'infiltration digestive n'est pas très étendue mais peut être réalisée pour des lésions volumineuses [5, 6].

Ces différentes approches sont justifiées par le risque de complications et la morbidité de la résection colorectale qui peuvent influencer de manière importante sur la qualité de vie des patientes, et à l'inverse par la nécessité de réaliser un traitement exhaustif pour limiter le risque de réintervention. En effet, le risque de complication et de traitement incomplet est plus élevé lors de la réintervention.

Le *shaving*, qui ne comporte pas d'ouverture de la lumière ni de suture digestive, permet un traitement complet « plus serein » de la partie vaginale de la lésion. Nous privilégions le *shaving* profond chaque fois que cela est possible. Notre approche est basée sur quelques idées simples.

1. La valeur prédictive des examens complémentaires en matière d'infiltration digestive n'est pas absolument fiable. Les informations apportées par les imageurs sont indispensables pour organiser le geste chirurgical, et en particulier la présence du chirurgien digestif, mais la décision définitive de résection digestive ne peut être prise qu'en peropératoire. La dissection partielle des lésions permet seule de préciser la gravité des lésions du tube digestif et l'intérêt thérapeutique d'une résection colique. Cependant, les lésions vues pendant la chirurgie doivent être interprétées en tenant compte des résultats de l'imagerie, le chirurgien peut aussi sous-estimer les lésions ! La décision définitive doit tenir compte de la clinique de chaque patiente, en particulier des signes digestifs ou des douleurs continues. Toujours faire en peropératoire la résection qui a été décidée en préopératoire expose à un risque de résection colique inutile, comme le montrent les nombreuses séries qui comportent presque toujours quelques cas de côlon indemne de lésions [1].
2. Le traitement de la partie digestive du nodule est le geste le plus complexe et le plus important pour les suites opératoires. Il doit être réalisé dans les meilleures conditions pour permettre une exérèse optimale de la maladie avec un minimum de risque [4].
3. L'exposition est le temps clé dans la réalisation d'un geste chirurgical. Une bonne exposition peut être obtenue grâce à la mobilisation des structures que l'on doit traiter. C'est ce qui nous a conduit à développer la « *reverse technique* » au cours de laquelle le nodule est libéré de tous les organes gynécologiques avant la décision concernant le traitement de la partie digestive du nodule. La dissection digestive peut ainsi se faire avec la meilleure exposition possible. Le chirurgien compense ainsi autant que possible les conséquences de la rétraction induite par la fibrose qui entoure les lésions infiltrantes du cul-de-sac postérieur.

4. L'identification des limites entre tissu pathologique et tissu sain est difficile, voire très difficile, de même que l'identification des organes vulnérables au sein de la lésion. Il est capital de débiter la dissection en tissu sain à distance raisonnable de la maladie pour identifier les structures qui doivent et/ou peuvent être respectées avant leur contact direct avec la maladie. Mais l'endométriiose est une maladie bénigne, il n'est pas utile de prévoir des marges de plusieurs centimètres de tissu sain.
5. À l'inverse, les dissections systématiques d'organes de voisinage peuvent être traumatiques et dangereuses, elles ont parfois des conséquences à long terme. Tout chirurgien peut faire une erreur dans la dissection de l'uretère ou du rectum, même si cette dissection est facile et probablement pas indispensable. Toute dissection urétérale peut compromettre la vascularisation de cet organe, ce qui explique pourquoi il n'est pas exceptionnel d'induire une dévascularisation urétérale « surprenante » lors d'une deuxième ou d'une troisième urétérolyse qui paraissait plutôt simple.
6. Les décisions concernant l'ouverture vaginale doivent être prises avant ou au début de l'intervention. Elles doivent être respectées et maintenues en peropératoire, sauf situation exceptionnelle. Un toucher vaginal réalisé en fin d'intervention quand le nodule a été mobilisé et libéré de la sclérose va généralement sous-estimer l'atteinte vaginale. Si la décision de colpectomie partielle est modifiée à ce moment-là, ce changement est généralement regretté dès la consultation postopératoire. En effet, la partie vaginale se « reforme », et la zone douloureuse que la patiente connaît si bien est de nouveau palpable lors du premier examen. Seul un risque majeur de complication peut justifier une attitude différente, mais dans ce cas un deuxième temps vaginal à distance du temps digestif pourra être nécessaire. Si les lumières digestives et vaginales doivent être ouvertes en même temps et que les sutures sont situées en regard l'une de l'autre, la mise en place d'une stomie ou la réalisation d'un abaissement transanal avec anastomose colo-anale différée peuvent être envisagées.
7. L'excision du nodule se fait en restant proche de la lésion, les rétractions sont levées peu à peu et la direction de la dissection est adaptée en fonction de la mobilité obtenue. Il faut suivre le nodule et non les plans ouverts lors des temps initiaux de la dissection. On va « dérouler » le nodule, « l'extraire » peu à peu des organes de voisinage.

8. L'hémostase doit être soignée pour identifier les limites de la lésion et en particulier les petits points noirs qui témoignent d'une exérèse incomplète. La coagulation est généralement préventive, sauf lors de l'excision réalisée dans la paroi rectale.

I. LE BILAN PRÉOPÉRATOIRE

I.a. Clinique

La clinique est essentielle. La douleur doit être évaluée en termes d'intensité et de durée dans le mois. Pour cela, l'utilisation d'échelle visuelle analogique ou d'échelle numérique sont souhaitables [7]. L'interrogatoire doit aussi prendre en compte les signes digestifs et/ou urinaires, les douleurs épigastriques (évocatrices d'atteinte du carrefour iléo-cæcal), les scapalgies et le retentissement sur la qualité de vie [8]. Les touchers pelviens doivent être doux. Ils ne peuvent pas être remplacés par l'imagerie. L'atteinte vaginale est souvent difficile à préciser pour les radiologues, même avec des techniques d'opacification du vagin. À l'inverse, cette atteinte est facile à confirmer avec un spéculum qui permet de voir des lésions bleutées, de pseudo-polypes vaginaux, une rétraction ou une raideur vaginale. La rétraction ou la raideur sont encore mieux mises en évidence par le toucher vaginal lorsqu'il palpe les zones douloureuses. Le toucher rectal est indispensable. Il permet d'évaluer un clivage possible entre les tuniques du rectum et la lésion, en sachant que seule l'imagerie permet d'évaluer la partie haute des lésions parfois inaccessible au doigt. Le rôle essentiel du toucher rectal reste d'apprécier la mobilité de la lésion et son extension éventuelle vers la paroi pelvienne et en particulier vers l'arrière en direction des vaisseaux hypogastriques. C'est cette zone dont la dissection est la plus dangereuse pour la patiente ; les plaies des vaisseaux hypogastriques dans la fibrose induite par la maladie peuvent être difficiles à contrôler. Cela doit être anticipé, lors de l'intervention il faut exposer les vaisseaux hypogastriques avant de débiter le traitement de cette zone postérieure et latérale pour pouvoir limiter le saignement. Ce renseignement peut être appréhendé à l'imagerie, mais la clinique est très utile. Ce qui « bouge » est toujours relativement facile à opérer, ce qui « ne bouge pas » difficile à extraire.

I.b. Imagerie

L'imagerie doit permettre un bilan du nombre, de la localisation et du degré d'infiltration des différents nodules présents. Les examens doivent être réalisés par des radiologues compétents formés au diagnostic de l'endométriose [9]. Les chirurgiens doivent accepter une courbe d'apprentissage de radiologues motivés. L'apprentissage peut prendre un à deux ans. Au terme de cette période, les renseignements qu'ils apportent deviennent indispensables à la pratique quotidienne du chirurgien des formes sévères d'endométriose. À l'inverse, les IRM aujourd'hui de plus en plus facilement obtenues et réalisées par des gens non formés à cette pathologie sont inutiles voire dangereuses. Elles doivent le plus souvent être refaites. Elles peuvent être néfastes si elles affirment des lésions inexistantes ou plus graves que celles pour lesquelles la patiente consulte. Nous utilisons deux techniques d'imagerie, IRM et échographie endovaginale. Nos radiologues peuvent avec ces deux examens nous donner tous les renseignements dont nous avons besoin : nombre, localisation et degré d'infiltration des lésions. Dans notre pratique, l'échographie endorectale et le coloscanner ont très peu de place. Mais l'attitude de chaque centre doit être décidée en fonction des compétences.

I.c. La préparation de l'intervention

Le *shaving* d'une lésion qui infiltre le tube digestif ne peut pas et ne doit pas être envisagé chez une patiente qui n'accepte pas le risque de résection colique, voire de colostomie. Nous expliquons que les complications graves sont rares, que leur traitement peut nécessiter une colostomie pendant une durée de 6 mois. Si les douleurs sont sévères, les patientes acceptent ce risque quand elles réalisent que sans traitement chirurgical la douleur peut persister des mois ou des années et que ce risque est pire pour elles qu'un risque de 5 % de colostomie pendant 6 mois.

Le chirurgien digestif doit être disponible le jour de l'intervention. Il peut assister à toute l'intervention ou venir quand le gynécologue le juge nécessaire. Là encore, les modalités de la collaboration sont au mieux décidées au cas par cas, centre par centre, en fonction des compétences et des habitudes de chacun des intervenants. Il reste plus logique aujourd'hui de réunir une équipe de compétences plutôt que toutes les compétences dans la même personne. Les chirurgiens digestifs font plusieurs dizaines de résections digestives par an, ils ont

une habitude de la gestion des complications qui rendent leur expertise irremplaçable dans la plupart des centres. De même, il est bon d'avoir un urologue référent disponible si une dilatation urétérale est constatée en préopératoire. Là encore, la nécessité d'une résection urétérale n'est pas toujours prévisible mais sa réalisation doit être anticipée pour qu'elle soit réalisée dans les meilleures conditions. Les collaborations avec les chirurgiens thoraciques, vasculaires, plasticiens ou les neurochirurgiens sont plus rares mais peuvent être nécessaires.

La présence d'un instrumentiste est très souhaitable, même s'il est de plus en plus rare de pouvoir en disposer dans le cadre de la financiarisation de la chirurgie. Nous réalisons ce geste avec des instruments conventionnels : ciseaux, pinces grip et coagulation bipolaire. La pince bipolaire permet la préhension, la dissection et la coagulation. L'emploi de l'ultracision est rare, sauf en cas de résection digestive.

La préparation digestive est un sujet de débats avec les chirurgiens digestifs qui ont montré qu'elle ne diminue pas le risque postopératoire, mais elle reste la règle. Elle facilite l'exposition et aussi la gestion des complications postopératoires rectales.

II. LA TECHNIQUE OPÉRATOIRE

II.a. La voie d'abord

La coelioscopie est la voie d'abord de référence dans le traitement des lésions infiltrantes du cul-de-sac postérieur. Ces lésions sont situées en arrière de l'utérus et leur abord est plus simple en utilisant un axe de vision qui vient de l'ombilic. Nous utilisons un optique à 0°, mais un optique à 30° peut être utile pour aborder la partie postérieure des lésions latérales au contact du sacrum ou du plexus sacré.

La canulation utérine permet d'exposer le cul-de-sac postérieur. Deux solutions techniques sont possibles : la mise en place d'une curette mousse de numéro 8 ou le canulateur de Valtchev avec un embout mousse de numéro 8. La curette a l'avantage de permettre le toucher vaginal peropératoire qui aide au repérage des limites de la lésion. Le Valtchev permet de « forcer » l'exposition grâce à l'antéflexion.

Trois trocarts sus-pubiens de 5 mm sont insérés, deux dans les fosses iliaques en dehors des muscles grands droits de l'abdomen (sur

les lignes théoriques d'une incision de Mac Burney) et un sur la ligne médiane. Il faut veiller à maintenir une distance suffisante (au moins 12 cm) entre le trocart médian et le trocart ombilical, pour éviter que les instruments ne soient trop parallèles lorsque la dissection se déroule dans les parties les plus basses du pelvis, au contact ou à proximité des releveurs de l'anus. Les chirurgiens digestifs rajoutent souvent un trocart de 5 mm dans l'hypochondre droit et remplacent le trocart de 5 mm de la fosse iliaque droite par un trocart de 12 mm, permettant l'utilisation d'une endoGIA puis un écarteur d'Alexis après l'extériorisation du bout colique proximal et la mise en place de l'enclume.

II.b. L'exposition

Le pelvis et le nodule doivent être visibles sans l'aide de l'un des instruments opératoires. Le geste est souvent complexe, toutes les mains disponibles sont indispensables ! Le Trendelenbourg et la curarisation doivent être suffisants pour maintenir les anses digestives normales à distance du site opératoire. L'intervention débute par la libération du méso-sigmoïde, dont la dissection est poursuivie au niveau du détroit supérieur jusqu'à la mise en évidence de l'uretère gauche, et dans le pelvis jusqu'à obtenir une vision permanente et facile de l'annexe gauche. La dissection digestive du côté droit est plus rarement nécessaire. Il faut explorer le cul-de-sac vésico-utérin qui peut être « oublié » quand les lésions postérieures sont sévères. Enfin il faut explorer les annexes. Si elles sont normales, elles sont mobilisées en dehors du pelvis grâce à une suspension temporaire qui utilise soit une aiguille droite transpariétale, soit un système de suspension à usage unique. Si les annexes sont pathologiques, elles sont libérées de leurs adhérences avec le ligament large. L'ovariolyse débute au détroit supérieur et se poursuit en direction de l'utérus. Si un endométriome est découvert pendant ce geste, l'incision ovarienne est agrandie immédiatement pour faciliter l'identification et le traitement du kyste en fin d'intervention. La suspension des ovaires porteurs d'un endométriome doit être prudente pour ne pas déchirer les vaisseaux du hile.

III. LA DISSECTION

III.a. La dissection latérale

La dissection débute en tissu sain, mais reste à proximité des limites de la maladie. Une dissection complète de tout le pelvis à partir du détroit supérieur est inutile si l'atteinte ne concerne pas cette zone. En pratique, l'incision du péritoine se fait environ à 10 mm de la lésion. La dissection va du haut vers le bas en direction de l'utérus. Elle concerne d'abord les limites latérales de la lésion. L'urétérolyse est systématique si les ligaments utéro-sacrés sont concernés. Si le ligament large est pathologique sous l'ovaire, il est excisé. Cette dissection latérale va jusqu'à l'utérus en haut. Plus bas, elle identifie la fosse pararectale jusqu'à trouver la limite inférieure et latérale de la lésion, en général au niveau du cul-de-sac du vagin. Pour identifier cette limite, le toucher vaginal peropératoire est très utile. Cette dissection est souvent moins fastidieuse à gauche puisque l'instrument de l'aide qui tracte les lésions ou expose le rectum ne croise pas les instruments du chirurgien. À droite, le rôle de l'aide est plus complexe. Les limites de la dissection sont identifiées grâce aux bulles que l'on voit dans le tissu sain, aux flèches que l'exposition permet d'identifier autour de la lésion, à la mobilité obtenue par une section limitée quand on rejoint une zone de tissu sain, au tissu fibreux, noirâtre ou aux points noirs que l'on voit si la section passe en tissu pathologique [10].

III.b. La dissection antérieure

Après la dissection des deux faces latérales du nodule, nous libérons la lésion de l'utérus et du vagin avant de la libérer du rectum. Le site de l'incision utérine dépend du degré de rétraction de l'utérus. Elle concerne la face postérieure, le torus utérinum ou le cul-de-sac postérieur du vagin. Le nodule est libéré de ces structures jusqu'à identifier la limite supérieure du nodule au contact du cul-de-sac postérieur du vagin. Si la lésion infiltre la paroi postérieure du col de l'utérus de manière importante, il faut autant que possible éviter d'ouvrir le col. Si cela arrive, il doit être suturé par des points simples en fin d'intervention. L'identification des limites est difficile, il faut être attentif aux petits kystes brunâtres qui s'ouvrent lors de la section aux ciseaux froids. De même, la présence de points noirs sur le côté laissé en place témoigne d'un traitement incomplet. L'absence de saignement

peut témoigner d'un tissu fibreux anormal. Pendant ce temps de la dissection, le saignement est souvent une bonne nouvelle ; il signifie que l'on coupe en tissu sain.

La mobilisation progressive du nodule aux dépens de la filière utéro-vaginale permet de faciliter beaucoup l'exposition des zones de dissection. Ce moment de la dissection peut même débiter avant la fin des dissections latérales pour faciliter celles-ci. Tous les nodules sont différents, il faut savoir s'adapter à leurs particularités propres.

Lorsque le cul-de-sac postérieur du vagin est atteint, il est ouvert si une vaginectomie était prévue ou un « *shaving* » vaginal est réalisé. On va, sous contrôle de la vue (si le vagin est ouvert) ou en fonction du tissu sain identifié et de la mobilité obtenue, exciser la totalité de la lésion vaginale. Pour libérer complètement le nodule du vagin, il est souvent nécessaire de reprendre les dissections latérales en restant un peu à distance du rectum.

III.c. La dissection du rectum

Une fois le nodule libéré de la filière génitale, la dissection devient plus simple. Pour minimiser les risques de résection digestive, il faut faire une dissection progressive des différentes faces du nodule. Le nodule rétracte le méso-rectum et le rectum dans les trois plans de l'espace, la dissection d'une face facilite la dissection d'une autre. Chaque fois que l'on arrive au contact de la paroi du rectum, il faut reprendre la dissection dans une autre zone pour vérifier si oui ou non il est possible de limiter le traumatisme rectal dans la zone où l'on se trouve. La décision d'exciser une partie de la musculature ne doit être prise que s'il n'est plus possible de progresser sans faire ce geste.

Il est important de bien terminer la mobilisation du nodule aux dépens du vagin, en particulier latéralement au niveau de la limite inférieure de l'attache vaginale. Latéralement, le nodule est libéré du méso-rectum. Le tissu graisseux est un guide important. Des coagulations brèves sont réalisées avant la section pour limiter le saignement. La section doit être prudente. Si le tissu dans le ciseau est « ferme », il s'agit soit de tissu pathologique et il faudra reprendre l'excision plus en dehors, soit d'un vaisseau. Il n'est pas rare de rencontrer de grosses branches artérielles si le nodule est volumineux. C'est pour cela qu'il faut couper doucement pour identifier le vaisseau dès que possible et le coaguler immédiatement. En cas de section d'une artère importante, il faut la comprimer immédiatement et la coaguler, le recours à l'aspiration-lavage peut être nécessaire, mais il est préférable de faire

l'hémostase avant que cela ne soit indispensable. Le temps de changer d'instrument, le vaisseau se rétracte et son identification dans la graisse est toujours fastidieuse. Si la section du tissu graisseux péri-rectal n'induit pas de saignement après une coagulation brève, c'est que la paroi rectale est loin. Si la section du tissu graisseux est suivie d'un saignement, en général facile à contrôler, cela signifie que l'on est très proche de la paroi rectale proprement dite. Quand le tissu latéral n'est plus graisseux mais blanchâtre, c'est que l'on pénètre dans la paroi du rectum. Dans cette paroi, il est souvent possible de trouver un plan parmi les couches de la musculature.

Il faut à ce moment-là décider avec soin et en reprenant les données cliniques de la profondeur de l'excision rectale que l'on pense nécessaire. Il faut aussi s'assurer que la dissection des autres faces du rectum ne permet pas d'éviter un traumatisme significatif de la paroi rectale elle-même.

Dans l'épaisseur de la paroi digestive, la section se fait sans coagulation préalable, à l'aide de ciseaux neufs pour utiliser seulement la section et aussi peu de force mécanique que possible. La coagulation est limitée au maximum. Mais il faut voir ce que l'on fait. Le chirurgien aveuglé par le sang reste le principal facteur de risque de lésions rectales inutiles ou d'excision incomplète. La dissection doit toujours rester prudente, c'est souvent quand on pense le geste presque terminé que l'on fait une plaie rectale transfixiante inutile. Il n'est pas rare de trouver deux zones distinctes d'atteinte de la musculature rectale. On fait alors la plaie sur la partie basse, souvent moins atteinte mais plus vulnérable ; on pensait que le plus dur était fait !! Lorsque l'on est en tissu sain, la dissection progresse entre les plans de la musculature. Si on laisse un peu de tissu pathologique, la section identifie généralement un tissu fibreux et la dissection progresse moins que la distance sectionnée le laissait penser. À l'inverse, si la section passe en tissu sain, la mobilisation obtenue est plus importante que ce que la distance sectionnée laissait penser. Enfin si on découvre une lésion kystique dans la section, il faut savoir que, d'après le travail de Roman *et al.*, il s'agit probablement de l'atteinte la plus profondément enchâssée dans la musculature digestive [11].

III.d. Les étapes finales

La première vérification concerne la qualité du traitement du rectum. L'inspection et la palpation par le toucher rectal permettent de contrôler s'il reste des lésions importantes. Ce temps est souvent réalisé

avec le chirurgien digestif. Le complément d'exérèse est réalisé si nécessaire en tenant compte de la clinique et de la lésion identifiée.

La deuxième vérification concerne l'étanchéité et/ou la solidité de la paroi digestive. Nous réalisons un test pneumatique (dit « Michelin ») en plaçant du sérum physiologique dans le pelvis puis de l'air sous pression dans le rectum. Si une fuite ou une hernie muqueuse sont observées, une réparation est indispensable. Là aussi la technique de réparation doit être choisie avec le chirurgien. Puis on vérifie l'état des uretères et l'hémostase en levant l'effet hémostatique éventuel de la canulation utérine.

La suture vaginale est réalisée par voie vaginale ou par voie coelioscopique mais en plaçant les nœuds dans le vagin. Nous utilisons des points simples pour ne pas ajouter de l'ischémie à des tissus déjà fragilisés par les coagulations importantes qui sont nécessaires pendant le traitement. Chaque fois que possible, la suture vaginale est longitudinale et non transversale. Nous avons utilisé longtemps une suture transversale pour éviter un rétrécissement du vagin. Mais cette méthode raccourcit le vagin et la cicatrice peut être gênante pour les patientes pendant les rapports. À l'inverse, le rétrécissement induit par la suture longitudinale n'est pas gênant car la suture est située loin dans le cul-de-sac postérieur.

IV. PÉRIODE POSTOPÉRATOIRE

Nous ne laissons pas de drainage. En postopératoire, la sonde vésicale est retirée à J1. La qualité des mictions est vérifiée systématiquement après les premières mictions à l'aide d'un bladderscan réalisé par les infirmières. La durée de l'hospitalisation dépend de la sévérité de la dissection digestive et de la distance du domicile. Le diagnostic des complications doit être très précoce. La respiration abdominale et/ou la présence d'une défense abdominale le lendemain matin à 8 heures peut annoncer une complication qui va apparaître 3 ou 4 jours plus tard. Cet horaire correspond à un moment où le chirurgien voit la malade avant l'injection systématique d'antalgique, ce qui explique probablement pourquoi l'examen est très sensible pour le dépistage des complications à cette heure-là dans notre service. Nous utilisons aussi un score validé par les chirurgiens digestifs qui utilise la CRP et qui permet un diagnostic précoce des complications [12]. Au moindre doute, il faut faire une coelioscopie. Si l'incision initiale a été

réalisée dans l'ombilic et est assez large, on peut remettre un trocart et un coelioscope sans utiliser d'aiguille à pneumopéritoine et sans mandrin dans le trocart ombilical, c'est-à-dire sans aucun élément coupant ou tranchant, sans risque lié à la mise en place de la coelioscopie. Le diagnostic précoce des complications permet un traitement plus facile et limite les séquelles.

Nous prescrivons des ovules d'estrogènes vaginaux pendant un mois pour faciliter la cicatrisation du vagin. En l'absence de désir de grossesse, nous prescrivons une aménorrhée postopératoire pour éviter la contamination des cicatrices par le reflux menstruel, contamination dont nous pensons qu'elle est propice à la constitution de nouvelles lésions [13]. En cas de vaginectomie, les rapports sexuels sont contre-indiqués pendant 6 semaines et ne sont autorisés qu'après vérification de la cicatrice vaginale lors d'une consultation réalisée dans le service.

V. DISCUSSION

Dans notre expérience, le taux de résection digestive pour les lésions recto-vaginales de plus de 2 cm est d'environ 10 %. Les taux de complications graves après *shaving* sont inférieurs à 5 % [14]. La qualité de vie obtenue est satisfaisante [14]. Les réinterventions sont peu fréquentes. Le *shaving* n'est pas toujours possible si on n'accepte pas de laisser en place des lésions digestives volumineuses, mais la résection rectale peut être évitée dans la grande majorité des cas. Des techniques de résection discoïde ont été proposées pour traiter les lésions résiduelles en fin de *shaving*, nous les utilisons rarement car la zone d'excision est souvent longue et difficile à faire entrer dans une pince introduite par voie transanale. Nous n'avons pas d'expérience de la double résection discoïde transanale décrite par Kondo *et al.* D'autres équipes ont des taux de résections rectales de l'ordre de 30 % [15]. Pour Donnez, le pourcentage est très proche de 1 % [3]. Pour d'autres équipes, l'indication de résection est quasi systématique si la patiente l'accepte et si la chirurgie est prévue [2, 16]. La discussion entre ces groupes sera encore longue, même si les résultats fonctionnels digestifs à deux ans plaident en faveur d'une attitude qui ne comporte pas de résection rectale systématique. Les arguments contre ces attitudes très radicales sont nombreux. La chirurgie du rectum a une morbidité propre, le traitement des lésions gynécologiques prime, car ce sont souvent les troubles gynécologiques qui sont sur le devant de la scène

clinique. Le traitement ne peut pas toujours être complet sur la filière génitale pour préserver l'utérus voire les ovaires, il n'est pas très logique d'être plus agressif sur le tube digestif que sur l'utérus. Enfin, les résultats cliniques à long terme sont bons, de même que les taux de grossesse, et il est peu probable que la résection systématique améliore considérablement ces chiffres [14].

Attention, le *shaving* n'est pas possible sur le sigmoïde dont la paroi est plus fragile. Dans cette localisation, le taux de fistule postopératoire est très élevé. De même, il ne faut pas faire de *shaving* urétéral si la musculature urétérale est atteinte, la sténose récidive toujours et impose une réimplantation dans un second temps !

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun;17(3):311-26.
- [2] Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer AE, Roseau G, Arkwright S, Chapron C. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg*. 2010 May; 251(5):887-95.
- [3] Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the *shaving* technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2010 Aug;25(8):1949-58.
- [4] Kondo W, Bourdel N, Jardon K, Tamburro S, Cavoli D, Matsuzaki S, Botchorishvili R, Rabischong B, Pouly JL, Mage G, Canis M. Comparison between standard and reverse laparoscopic techniques for rectovaginal endometriosis. *Surg Endosc*. 2011 Aug;25(8):2711-7.
- [5] Roman H, Abo C, Huet E, Tuech JJ. Deep *shaving* and transanal disc excision in large endometriosis of mid and lower rectum: the Rouen technique. *Surg Endosc*. 2016 Jun; 30(6):2626-7.
- [6] Kondo W, Ribeiro R, Zomer MT, Hayashi R. Laparoscopic Double Discoid Resection With a Circular Stapler for Bowel Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Sep-Oct;22(6): 929-31.
- [7] Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb; 21(1):136-52.
- [8] Chauvet P, Auclair C, Mourgues C, Canis M, Gerbaud L, Bourdel B. Psychometric properties of the French version of the Endometriosis Health-Profile-30, a Health-Related Quality of Life instrument. Submitted.
- [9] Saba L, Guerriero S, Sulis R, Pilloni M, Ajossa S, Melis G, Mallarini G. Learning curve in the detection of ovarian and deep endometriosis by using Magnetic Resonance: comparison with surgical results. *Eur J Radiol*. 2011 Aug;79(2):237-44.
- [10] Kondo W, Bourdel N, Zomer MT, Slim K, Botchorishvili R, Rabischong B, Mage G, Canis M. Surgery for deep infiltrating endometriosis: technique and rationale. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 Jan 1;5:316-32.
- [11] Roman H, Opris I, Resch B, Tuech JJ, Sabourin JC, Marpeau L. Histopathologic features of endometriotic rectal nodules and the implications for management by rectal nodule excision. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1250-2.
- [12] Martin G, Dupré A, Mulliez A, Prunel F, Slim K, Pezet D. Validation of a score for the early diagnosis of anastomotic leakage following elective colorectal surgery. *J Visc Surg*. 2015 Feb;152(1):5-10.
- [13] Canis M, Bourdel N, Houle C, Gremeau AS, Botchorishvili R, Matsuzaki S. Endometriosis may not be a chronic disease: an alternative theory offering more optimistic prospects for our patients. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):32-4.
- [14] Bourdel N, Comptour A, Bouchet P, Gremeau AS, Pouly JL, Pereira B, Canis M. Long-term evaluation of painful symptoms and fertility after surgery for deep infiltrating endometriosis. Soumis pour publication.
- [15] Darwish B, Roman H. Surgical treatment of deep infiltrating rectal endometriosis: in favor of less aggressive surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):195-200.
- [16] Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):846-51.

Chirurgie de la rectocèle : technique opératoire

G. GIRAUDET*, M. COSSON
(Lille)

Mots clés : chirurgie, prolapsus, rectocèle

La rectocèle est définie comme une protrusion du rectum dans le vagin avec un bombement de la paroi vaginale postérieure. Elle peut être isolée ou associée à un autre élément de prolapsus (étage antérieur et/ou moyen, prolapsus intrarectal, élythroçèle, hédrocèle). Son stade est déterminé par les points Ba et Bp de la classification POP Q [1]. Les signes fonctionnels peuvent être une gêne avec la perception d'une boule, une pesanteur, des symptômes digestifs à type de dyschésie, une constipation terminale avec parfois des manœuvres digitales nécessaires à l'évacuation des selles. Le bilan préopératoire est primordial afin de ne pas démasquer une incontinence anale par exemple, ou de traiter une constipation dont la chronicité pourrait favoriser la récurrence.

CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Service de chirurgie gynécologique -
Avenue Eugène Avinée - 59037 Lille cedex

* Correspondance : geraldine.giraudet@chru-lille.fr

du prolapsus. L'interrogatoire est donc particulièrement important et pourra être aidé par des questionnaires. Des examens complémentaires sont le plus souvent nécessaires en cas de rectocèle, d'autant plus s'il existe une symptomatologie ano-rectale. Une IRM dynamique devra être réalisée, notamment en cas de récurrence, lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes et l'examen clinique ou un antécédent d'hystérectomie. En effet, le col étant absent, il est parfois difficile de bien évaluer les étages concernés par le prolapsus. Il peut arriver de méconnaître une élythrocelle qui peut être un facteur de risque d'échec de la chirurgie ou de récurrence si elle n'est pas traitée dans le même temps opératoire. On pourra également effectuer une défécographie qui permettra de bien définir le prolapsus du compartiment postérieur. Un prolapsus intrarectal pourra être dépisté par l'examen clinique et confirmé par l'IRM dynamique ou la défécographie. Il en est de même d'une élythrocelle ou d'une hédrocèle, importantes à dépister en préopératoire. Une manométrie ano-rectale sera également utile afin de dépister des signes d'anisme ou une incompétence sphinctérienne. L'échographie périnéale pourra aider au diagnostic de lésions du sphincter anal. Il est cependant toujours difficile d'attribuer à la rectocèle la responsabilité des symptômes présentés. L'objectif du traitement chirurgical sera la correction anatomique permettant de traiter les signes fonctionnels associés. Le plus souvent, ces dossiers doivent être discutés en réunion de concertation multidisciplinaire, idéalement constituée de chirurgiens gynécologues, urologues et digestifs, de gastro-entérologues, de radiologues, de médecins de la douleur et de rééducateurs, notamment dans les cas difficiles, en cas de symptomatologie ano-rectale ou de prolapsus complexe ou récidivé.

Le traitement chirurgical pourra faire appel à différentes techniques opératoires : la voie vaginale avec ou sans prothèse, la promontofixation par voie coelioscopique ou laparotomique plus ou moins rectopexie, la voie transanale (intervention de Longo Starr). Nous ne traiterons ici que du traitement chirurgical des rectocèles isolées, les rectocèles d'entraînement pouvant être traitées par celui de l'apex. Lorsqu'il existe une rectocèle haute, il existe toujours un prolapsus de l'étage moyen (fond vaginal ou col). Ainsi, lorsque le col utérin ou le fond vaginal est remis en place, la plupart des rectocèles sont corrigées. Les rectocèles isolées sont finalement assez rares. Anatomiquement, il faudra distinguer les rectocèles hautes et les rectocèles basses, éliminer une élythrocelle, une hédrocèle et/ou un prolapsus intrarectal associé.

I. VOIE VAGINALE AVEC PROTHÈSE

L'utilisation de matériel prothétique par voie vaginale dans le traitement des prolapsus est actuellement très controversée. S'il est reconnu qu'il existe moins de récurrences anatomiques de l'étage antérieur quand on compare la voie vaginale avec prothèse à la voie vaginale avec tissus autologues, cela n'a pas été prouvé pour les prolapsus de l'étage postérieur. Cependant, aucune étude comparative n'a été effectuée. En l'absence de données, la Cochrane et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ne recommandent donc pas de traiter une rectocèle isolée par interposition de matériel prothétique par voie vaginale en première intention [2, 3]. Cependant, en cas de récurrence, après échec d'autres techniques – prenons par exemple le cas d'une patiente âgée ne pouvant supporter une cœlioscopie et qui récidive d'une rectocèle – il paraît alors légitime d'utiliser du matériel prothétique. Une prothèse sera alors interposée dans la cloison rectovaginale. Après infiltration et colpotomie postérieure, les deux fosses pararectales sont disséquées afin d'accéder aux ligaments sacro-épineux. Des kits prothétiques sont commercialisés et mettent à disposition des instruments de type passe-fil ou harpon permettant d'ancrer les bras prothétiques dans le ligament. La prothèse est ensuite fixée au col de l'utérus ou au fond vaginal par un point de fil monofilament non résorbable, puis étalée devant le rectum. Elle peut être fixée au niveau périnéal par un point bilatéral de fil résorbable permettant de la maintenir en bonne position durant le temps de cicatrisation.

La décision de traiter une rectocèle par voie vaginale avec interposition de matériel prothétique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

II. TECHNIQUES AUTOLOGUES PAR VOIE VAGINALE

La chirurgie par voie vaginale peut également être réalisée avec les tissus autologues. La plupart des rectocèles seront traitées par la correction anatomique du prolapsus de l'apex. En effet, en se prolapsant, le fond vaginal ou le col entraîne la paroi vaginale postérieure créant une rectocèle. La correction de cette rectocèle « d'entraînement » pourra alors être effectuée par une fixation du col utérin (intervention de Richardson), ou du fond vaginal en cas

d'antécédent d'hystérectomie (intervention de Richter), au ligament sacro-épineux puisque la position anatomique « normale » de l'apex est à la hauteur des épines sciatiques [4]. Après infiltration et colpotomie longitudinale postérieure, on dissèque l'espace rectovaginal afin d'isoler la rectocèle. On ouvre ensuite une des deux fosses pararectales afin d'isoler le ligament sacro-épineux. Un fil sera passé dans celui-ci afin d'y fixer l'isthme ou les ligaments utéro-sacrés (Richardson) ou le fond vaginal (Richter). On effectue deux passages pour plus de sécurité. Le fil utilisé est plutôt non résorbable monofilament, mais plusieurs techniques ont été décrites sans comparaison. Les points ne devront pas trop être serrés en raison des risques de dyspareunies. En effet, il a été montré que cette chirurgie pouvait entraîner autant de douleurs postopératoires que la mise en place de prothèses par voie vaginale. Lorsque la rectocèle est moyenne ou basse, la correction du prolapsus de l'apex ne permet pas toujours son traitement qui pourra alors faire appel à d'autres techniques, comme la colporraphie postérieure avec ou sans plicature prérectal plus ou moins colpectomie. Les techniques de colporraphies postérieures ne sont absolument pas standardisées, ce qui rend difficile leur comparaison et leur évaluation. Certains ont décrit des techniques de « réparation sur mesure » qui consistent à repérer le défaut en peropératoire et à corriger uniquement le site responsable du prolapsus (« *site specific repair* ») [5]. Il paraît cependant difficile de bien repérer la zone anatomique responsable. D'autres individualisent le fascia prérectal du rectum et du vagin puis le plicaturent afin de le « renforcer » [6]. Il est également possible de laisser le fascia souvent difficilement individualisable en postérieur sur le rectum puis de le plicaturent. Les techniques opératoires diffèrent également selon le fil utilisé (résorbable, non résorbable, monofilament, multifilament). Une colpectomie est souvent réalisée en complément, en raison de l'excès de tissu vaginal existant. Celle-ci devra être précautionneuse et économe pour ne pas trop rétrécir et raccourcir le vagin afin de permettre des rapports sexuels satisfaisants. Une myorrhaphie des releveurs de l'anus peut être associée, notamment en cas de rectocèle basse [7]. Cette dernière présente néanmoins l'inconvénient d'entraîner jusqu'à 50 % de dyspareunies *de novo* en postopératoire. Elle devra donc être évitée.

Il existe donc une multitude de techniques différentes rendant toute comparaison impossible en dehors d'essais contrôlés randomisés avec une technique opératoire qui serait standardisée.

Les techniques autologues comportent un taux de récurrences pouvant aller jusqu'à 30 % selon les séries, mais présentent l'avantage de laisser la possibilité d'un renforcement prothétique ultérieur.

III. PROMONTOFIXATION

La promontofixation est actuellement la technique opératoire permettant d'allier une bonne correction anatomique avec un taux de récurrence acceptable en limitant les complications. C'est actuellement la technique de choix pour les prolapsus de l'étage moyen, mais qu'en est-il pour les rectocèles ? La technique opératoire n'est absolument pas standardisée. Elle devra être réalisée par voie coelioscopique plutôt que par laparotomie, en raison de tous les avantages connus de cette voie d'abord (temps de récupération, durée d'hospitalisation). La rectocèle sera traitée par la mise en place d'une prothèse dans la cloison rectovaginale. Cette prothèse peut être fixée aux muscles releveurs de l'anus, au vagin, par des fils résorbables ou non, par des agrafes ou tackers (à éviter sur le vagin). La prothèse est ensuite étalée devant le rectum et solidarisée au fond vaginal, aux ligaments utéro-sacrés ou au col de l'utérus sans tension et/ou fixée au promontoire sacré. Elle sera la technique de choix en cas de prolapsus rectal interne associé, car elle permettra la réalisation d'une rectopexie qui consiste à fixer la prothèse sur le rectum par des fils résorbables ou non selon les techniques, jusqu'au péritoine non décollable. La rectocèle, notamment lorsqu'elle est basse, peut être difficile à traiter par voie haute en raison des difficultés d'accès au périnée par cette voie d'abord. Cela est encore plus compliqué lorsque cette chirurgie est réalisée par laparotomie.

IV. VOIE TRANSANALE

La troisième voie d'abord pour le traitement d'une rectocèle est la voie transanale. Elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de chirurgie prothétique en raison des risques infectieux, en cas d'insuffisance sphinctérienne en raison des risques d'incontinence anale secondaire. En effet, la voie transanale nécessite de mettre un écarteur qui peut entraîner de sévères lésions sphinctériennes responsables d'une incontinence postopératoire. Il conviendra donc d'avoir réalisé une manométrie ano-rectale avant de décider de cette technique opératoire. Le principe est d'invaginer en intrarectal le « bourrelet de muqueuse » contenant la rectocèle afin de le sectionner puis de suturer. La technique a été facilitée par l'arrivée des pinces automatiques d'agrafage (technique de STARR « *Stapled TransAnal Rectal Resection* »). La section

peut être hémicirconférentielle antérieure ou circonférentielle. Cette technique présente l'avantage de traiter également un prolapsus rectal interne associé. Elle peut cependant être pourvoyeuse de complications postopératoires sévères avec un risque d'incontinence anale, d'infections postopératoires et de fistules rectovaginales [8].

V. TRAITEMENT D'UNE ÉLYTHROCÈLE ASSOCIÉE

Au même titre qu'une procidence interne du rectum, une élythroécèle devra être diagnostiquée en préopératoire. En effet, sa méconnaissance peut entraîner un échec inexplicable de la chirurgie. Cette élythroécèle pourra être dépistée par l'examen clinique avec la réalisation d'un toucher rectal pouvant la différencier d'une rectocèle. Elle sera également diagnostiquée par l'imagerie si celle-ci est réalisée. L'élythroécèle pourra être traitée par voie vaginale. Après colpotomie longitudinale postérieure, on ouvre le cul-de-sac de Douglas afin de repérer le « sac d'élythroécèle ». Celui-ci devra être largement disséqué, puis le péritoine refermé avant de traiter le prolapsus. Par voie haute, la douglasséctomie peut également être effectuée. L'élythroécèle est cependant le plus souvent exclue par la fixation de la prothèse au col ou au fond vaginal avec une péritonisation large de la prothèse, ce qui « exclut le cul-de-sac de Douglas ». La fixation de la prothèse au péritoine non décollable permet également de traiter l'élythroécèle.

CONCLUSION

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent traiter une rectocèle. Le bilan préopératoire est extrêmement important afin de bien déterminer les symptômes de la patiente, même s'il est difficile de les corréler au déficit anatomique. L'interrogatoire et l'examen clinique pourront orienter vers la réalisation d'examens complémentaires qui sont le plus souvent nécessaires. Toute patiente présentant une rectocèle complexe avec symptomatologie ano-rectale doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire afin de décider de la prise en charge la plus adaptée. La correction anatomique du prolapsus n'est pas synonyme de traitement des symptômes. La patiente devra en être informée en préopératoire.

Déclaration publique d'intérêt

Géraldine Giraudet perçoit des honoraires dans le cadre de formations organisées par la société Olympus et Boston Scientific, et des frais de déplacements et de congrès par les sociétés Gedeon Richter, Bayer et Allergan.

Michel Cosson est consultant et perçoit des honoraires ainsi que des frais de déplacements et de congrès pour les sociétés Boston Scientific, AMS, Olympus, Fresenius et Allergan.

Bibliographie

[1] Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, *et al.* The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1996;175:10-7.

[2] Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;4:Cd004014.

[3] Deffieux X, Sentilhes L, Savary D, Letouzey V, Marcelli M, Mares P *et al.* CNGOF. Indications of mesh in surgical treatment of pelvic organ prolapse by vaginal route: expert consensus from the french College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42: 628-38.

[4] Richter K. Massive eversion of the vagina: pathogenesis, diagnosis, and therapy of the « true » prolapse of the vaginal stump. *Clin Obstet Gynecol.* 1982; 25: 897-912.

[5] Richardson AC. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36: 976-83.

[6] Nichols DH, Milley PS. Surgical significance of the rectovaginal septum. *Am J Obstet Gynecol.* 1970; 108: 215-20.

[7] Francis WJ, Jeffcoate TN. Dyspareunia following vaginal operations. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1961; 68:1-10.

[8] Jayne D, Schwandner O, Stuto A. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: one-year results of the European STARR Registry. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1205-12.

La simulation en gynécologie-obstétrique en 2016 : mythe ou réalité ?

G. LEGENDRE*, P.E. BOUET, P. GILLARD, P. DESCAMPS
(Angers)

Résumé

La simulation est une méthode en plein essor pour améliorer l'enseignement en médecine. Un récent rapport de la Haute Autorité de santé souligne ses nombreux avantages et son intérêt afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. Il existe différents types de simulation adaptés aux objectifs pédagogiques. Ainsi, la communication avec le patient peut être évaluée par des consultations simulées avec acteurs. La simulation procédurale va permettre la répétition des gestes techniques sur des mannequins et la simulation hybride va combiner les deux précédentes techniques. La simulation tactile permet l'apprentissage en chirurgie notamment. D'autres méthodes existent, plus onéreuses, telles la simulation haute fidélité où le mannequin est piloté par ordinateur ou la réalité virtuelle avec modèles informatiques. La formation en gynécologie-obstétrique, du fait des spécificités de notre spécialité alliant annonces diagnostiques difficiles, gestes techniques, situations de crises extrêmes et de ses différents domaines d'excellence (chirurgie, obstétrique, échographie...) est directement impactée par la simulation.

CHU d'Angers - Service de gynécologie-obstétrique - 33 rue Larrey -
49033 Angers cedex

* Correspondance : Guillaume.legendre@chu-angers.fr

Mots clés : simulation haute fidélité, simulation procédurale, obstétrique, gynécologie, équipe multidisciplinaire, apprentissage

I. LA SIMULATION EN OBSTÉTRIQUE

Loin d'être une méthode d'apprentissage nouvelle, l'utilisation de la simulation existe en obstétrique depuis longtemps. Différents modèles étaient utilisés pour enseigner l'anatomie et la physiologie. À partir du XVIII^e siècle, les simulateurs obstétricaux se complexifient et sont utilisés pour former les sages-femmes et les obstétriciens aux complications de l'accouchement [1].

La simulation en santé permet selon la Haute Autorité de santé : (i) réalisation de gestes techniques (usuels ou exceptionnels) ; (ii) mise en œuvre de procédures (individuelles ou collectives) ; (iii) raisonnement clinique diagnostique et/ou thérapeutique ; (iv) gestion des comportements (mise en situation professionnelle, travail en équipe, communication, etc.) ; (v) gestion des risques (reproduction d'événements indésirables, capacité à faire face à des situations exceptionnelles, etc.) [2].

L'obstétrique est une spécialité où se rencontrent des urgences graves fréquentes, comme l'hémorragie de la délivrance, ou exceptionnelles, comme la dystocie des épaules. La gestion de ces situations à risque a comme point commun la nécessité d'une connaissance technique de chaque intervenant, mais aussi une collaboration et une coordination d'une équipe multidisciplinaire. La simulation permet un entraînement sécurisé d'une équipe multidisciplinaire sur les différentes urgences obstétricales sans risque pour le patient.

Les simulateurs patients haute fidélité destinés à l'obstétrique permettent de répondre aux besoins de ces formations multidisciplinaires sur les urgences obstétricales. Il s'agit de mannequins grandeur nature réalistes pilotés à distance par des ordinateurs. Ces mannequins parlent, respirent, peuvent accoucher normalement ou avec certaines dystocies (siège, dystocie des épaules), peuvent présenter une hémorragie de délivrance, convulser et permettent une prise en charge anesthésique (intubation, réanimation cardiorespiratoire).

Une formation en simulation se construit sur la base d'objectifs généraux qui ont été identifiés au préalable. Ceux-ci sont définis en fonction de la problématique et des axes d'amélioration adaptés aux besoins de l'institution et des apprenants. Par exemple, l'objectif pour une maternité est l'amélioration de la prise en charge des hémorragies de la délivrance.

Les formateurs de ces programmes de simulation doivent bénéficier d'une compétence réelle validée par l'obtention de diplômes universitaires spécifiques. Ils vont ensuite établir des objectifs pédagogiques à partir de ces objectifs généraux. Les objectifs pédagogiques comprennent des objectifs techniques et non techniques. Les objectifs techniques seront dans notre exemple la prévention de l'hémorragie de la délivrance, son diagnostic et sa prise en charge. Les objectifs non techniques seront issus des « *Crisis Resource Management* » (CRM) comme l'appel à l'aide précoce, le leadership, la coordination de l'équipe.

En fonction des objectifs pédagogiques, les moyens utilisés (type de simulateur : basse ou haute fidélité ; l'environnement : salle d'accouchement dans un centre de simulation ou simulation *in situ*) sont choisis et un scénario d'une situation réaliste est construit [3].

Chaque séance de simulation se déroule en trois phases :

- une phase de briefing. Durant cette première phase, les formateurs vont rappeler le déroulement de la séance, les principes de confidentialité et les règles de déontologie. Une présentation du mannequin, de la salle et du matériel est réalisée. L'objectif de ce premier temps est de mettre en place un environnement propice à l'apprentissage. À la fin du briefing, une présentation du contexte et du cas est réalisée ;
- le scénario est déroulé par les apprenants, guidés par le formateur en fonction de leurs actions. Des aides peuvent être apportées afin d'éviter d'évoluer vers une situation d'échec ;
- la troisième phase est le débriefing. Il s'agit d'une phase d'analyse et de synthèse de la séance de simulation, réalisée sous forme d'échange entre les formateurs et les apprenants. C'est un temps majeur pour l'apprentissage en rapport aux objectifs pédagogiques (techniques et non techniques) préétablis. En effet, les objectifs sont renforcés grâce à la réflexion collective qui se fait lors de cette 3^e phase guidée par les formateurs [3].

La compétence globale de l'équipe du bloc obstétrical face à une urgence obstétricale peut, grâce à cet outil, être améliorée [4]. La simulation multidisciplinaire améliore la connaissance du rôle de chacun et la collaboration des équipes dans une situation d'urgence, en plus de mettre à jour les connaissances médicales. Ces formations

permettent à terme d'améliorer la prise en charge globale des patients avec une diminution de la morbidité maternelle et néonatale [5].

L'efficacité de la simulation a été prouvée dans la gestion des urgences obstétricales [6], à savoir : l'arrêt cardiaque maternel et la réanimation cardio-pulmonaire, la prise en charge de la prééclampsie ou de la procidence du cordon, l'hémorragie de la délivrance, la dystocie des épaules ou l'accouchement par le siège.

II. LA SIMULATION EN CHIRURGIE GYNÉCOLOGIQUE

La simulation s'est initialement développée en aéronautique ou dans l'armée, où elle fait partie intégrante de la formation afin de se confronter à différentes complications ou situations stressantes. Cette méthode d'enseignement s'est progressivement développée dans le milieu médical. Certains auteurs considèrent qu'un certain nombre d'heures de pratique chirurgicale sur simulateur serait indispensable avant d'exercer sur des patients. De plus, le bloc opératoire offre certaines contraintes liées au temps opératoire, aux coûts liés au temps d'occupation du bloc. Cela est associé à la nécessité de manipuler de nouvelles techniques avant leur application clinique. Tout concourt donc au développement de la simulation [7]. Kilpatrick a proposé différents niveaux de simulation au sein desquels peuvent se classer les différentes études. Les deux premiers niveaux sont les plus concernés dans les études, à savoir la satisfaction des apprenants ou l'acquisition de compétences. Peu d'études atteignent le niveau 3, impact sur les pratiques des soignants, et aucune le niveau 4 qui concerne les bénéfices pour le patient [8].

De nombreux auteurs ont démontré l'intérêt de la simulation dans l'amélioration des performances et des compétences techniques chirurgicales. Ainsi, la simulation apporterait une réduction des temps opératoires notamment en laparoscopie [9], que ce soit sur modèle porcine [10], statique [11, 12] ou simulateur de réalité virtuelle [13]. D'autres domaines, tels que l'apprentissage de l'anatomie périnéale [14] ou les réparations du sphincter anal [15] ont prouvé l'intérêt de la simulation dans notre spécialité. Récemment, l'apprentissage de l'échographie gynécologique à l'aide de la simulation semble apporter des résultats probants en termes de reproductibilité des images [16]. L'apport de la simulation dans le domaine de l'hystérocopie en termes de dextérité et de confiance en soi a également été démontrée [17].

Les avantages mis en évidence sont la répétition des gestes afin de progresser et de diminuer les erreurs, le gain en autonomie ou la diminution du niveau d'anxiété [7].

Tout ceci s'inscrit dans le souhait de diminuer le risque pour le patient et de respecter ainsi la première proposition de la HAS : « un objectif éthique devrait être prioritaire : jamais la première fois sur le patient » [2].

CONCLUSION

La révolution de la simulation est en marche. Il s'agit d'un outil formidable d'apprentissage en médecine, avec des domaines d'application extrêmement variés, allant de la simulation d'annonce d'un cancer à une simulation d'arrêt cardiaque en salle de naissance, en passant par des gestes plus techniques comme l'amniocentèse ou l'hystérectomie virtuelle. La place de la simulation en gynécologie-obstétrique est encore trop souvent perçue comme associée à la formation initiale des internes ou des jeunes seniors, alors qu'il s'agit d'un outil formidable de formation continue, en équipe notamment. De plus, la simulation s'intègre complètement au compagnonnage car la simulation sans formation est inopérante.

En obstétrique, son intérêt pour la morbi-mortalité maternelle et néonatale dans certaines situations d'urgence est démontré. Certaines sociétés savantes de gynécologie-obstétrique anglo-saxonnes ont franchi le pas en recommandant la réalisation de séances annuelles de simulation pour les urgences obstétricales comme la dystocie des épaules ou l'hémorragie du post-partum. En chirurgie, le principal problème réside encore dans la limitation des simulateurs virtuels, ce malgré leurs progrès constants, qui ne permettent pas encore de démontrer un bénéfice direct de la simulation en termes de morbi-mortalité. Ces simulateurs haute fidélité sont souvent cantonnés à l'apprentissage des plus jeunes en complément du compagnonnage, et les études limitées à des évaluations de la satisfaction des apprenants ou à une diminution du temps opératoire sans diminution des complications opératoires.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Bibliographie

- [1] Owen H. Early use of simulation in medical education. *Simul Healthc.* 2012;7: 102-116.
- [2] Haute Autorité de santé. Développement professionnel continu, Simulation en santé, Fiche technique méthode. 2012.
- [3] Haute Autorité de santé. Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. Dec 2012.
- [4] Strachan B. How effective is training to help staff deal with obstetric emergencies. *J Health Serv Res Policy.* Janv 2010;15 Suppl 1:37-9.
- [5] Maouris P, Jennings B, Ford J, Karczub A, Kohan R, Butt J, *et al.* Outreach obstetrics training in Western Australia improves neonatal outcome and decreases caesarean sections. *J Obstet Gynaecol.* Janv 2010;30(1):6-9.
- [6] Jastrow N, Picchiottino P, Savoldelli G, Irion O. Simulation in obstetrics. *Rev Med Suisse* 2013 Oct 23;9(403):1938-40, 1942.
- [7] Goff BA. Training and assessment in gynaecologic surgery: the role of simulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(6):759-66.
- [8] Kirkpatrick DL & Kirkpatrick JD (Eds.) (2006) *Evaluating training programs: The four levels.* San Francisco, CA: Berrett-Koehler publishers.
- [9] Larsen CR, Oestergaard J, Ottesen BS, Soerensen JL. The efficacy of virtual reality simulation training in laparoscopy: a systematic review of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(9):1015-28.
- [10] Botchorishvili R, Rabischong B, Larraín D, Khoo CK, Gaia G, Jardon K *et al.* Educational value of an intensive and structured interval practice laparoscopic training course for residents in obstetrics and gynecology: a four-year prospective, multi-institutional recruitment study. *J Surg Educ* 2012; 69(2):173-9.
- [11] Goff BA, Nielsen PE, Lentz GM, Chow GE, Chalmers RW, Fenner D *et al.* Surgical skills assessment: a blinded examination of obstetrics and gynecology residents. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4):613-7.
- [12] Goff BA, Lentz GM, Lee D, Houmard B, Mandel LS. Development of an objective structured assessment of technical skills for obstetric and gynecology residents. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1):146-50.
- [13] Larsen CR, Soerensen JL, Grantcharov TP, Dalsgaard T, Schouenborg L, Ottosen C *et al.* Effect of virtual reality training on laparoscopic surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2009 May 14;338:b1802.
- [14] Legendre G, Sahmoune Rachedi L, Descamps P, Fernandez H. Apport d'un simulateur virtuel d'anatomie périnéale (Pelvic Mentor®) dans l'apprentissage de la pelvi-périnéologie : résultats d'une étude préliminaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015; 44(1): 72-77.
- [15] Emmanuelli V, Lucot JP, Closset E, Cosson M, Deruelle P. Development and assessment of a workshop on repair of third and fourth degree obstetric tears. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42(2):184-90.
- [16] Chao C, Chalouhi GE, Bouhanna P, Ville Y, Dommergues M. Randomized Clinical Trial of Virtual Reality Simulation Training for Transvaginal Gynecologic Ultrasound Skills. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* Sept 2015;34(9):1663-7.
- [17] Faurant MC, François S, Bouet PE, Catala L, Lefebvre-Lacœuille C, Gillard P, Descamps P, Legendre G. Apport d'un simulateur d'hystérocopie virtuelle dans l'apprentissage de la résection hystérocopique de fibrome. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016 Mar 7.

Colonne 3D + instruments robotisés : alternatives aux robots ?

P. CAPMAS^{1,2 *}, H. FERNANDEZ^{1,2,3}
(Le Kremlin-Bicêtre)

Mots clés : instruments robotisés, robot, caméra 3D

INTRODUCTION

Depuis les premières publications sur l'utilisation de la chirurgie robotique en gynécologie chez l'animal en 2001 [1] et chez la femme en 2002 [2], de nombreuses études sur l'utilisation du robot dans différentes indications ont été publiées (400 références dans Pubmed avec les mots clés « *robotic surgery* » et « *gynecology* »). Les indications sont variées, de l'hystérectomie pour lésions bénignes ou malignes à la promontofixation, en passant par les anastomoses tubaires et les myomectomies [3].

1. Hôpital Bicêtre - GHU Sud - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
2. Inserm - Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) - U1018 - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
3. Faculté de médecine - Université Paris Sud - 94276 Le Kremlin-Bicêtre

Correspondance : perrine.capmas@aphp.fr

Les principaux avantages avancés par les utilisateurs de la chirurgie robotique sont la vision 3D, le confort et la liberté de mouvement du chirurgien, mais aussi l'apprentissage plus aisé que la laparoscopie. Cependant, comme le souligne largement l'équipe du Pr Wattiez, il persiste de nombreux inconvénients tels que la taille du robot, la perte de temps liée à l'installation, l'absence de retour de force et le coût des procédures [4]. Le bénéfice actuel de la chirurgie robotisée n'est pas démontré par rapport à la laparoscopie et les conséquences monétaires et organisationnelles seront à mettre aussi dans la balance coût/bénéfices. Une analyse de coût conclut effectivement à une diminution des coûts lorsque le nombre de procédures sur une période augmente, mais la chirurgie robotisée demeure systématiquement plus coûteuse que la laparoscopie, avec une différence par procédure de 688 \$ à 2 471 \$ selon le nombre de procédures par chirurgien ou par structure [5].

Le développement de nouveaux outils tels que la caméra 3D et les instruments robotisés peuvent être une alternative économique à l'utilisation du robot.

DÉVELOPPEMENT

L'utilisation de la caméra 3D a été évaluée dans plusieurs publications ; initialement sur des exercices de manipulation destinés à des chirurgiens expérimentés ou non. Une étude consistait à faire réaliser 3 tâches par 30 chirurgiens (15 chirurgiens experts en laparoscopie et 15 chirurgiens débutants). Ces tâches étaient réalisées successivement avec une vision 2D puis 3D. Le temps de réalisation des exercices était significativement plus court en utilisant la caméra 3D pour tous les chirurgiens avec une réduction de la durée de 18 à 31 % ($p < 0,05$). Les chirurgiens expérimentés étaient plus rapides mais leurs performances étaient aussi améliorées par la vision 3D [6]. Une autre étude évaluait 24 participants sur 10 tâches différentes. Les participants étaient 8 chirurgiens expérimentés à la laparoscopie, 8 chirurgiens avec une expérience peu importante et 8 chirurgiens sans expérience. La durée de réalisation était significativement plus courte en utilisant la caméra 3D par rapport à la caméra 2D. La vision 3D était aussi préférée par les participants [7].

Une revue de la littérature sur l'utilisation de la caméra 3D a par ailleurs permis de retrouver 31 essais portant sur le sujet. Vingt-huit portaient sur des exercices en simulation et 3 sur de l'évaluation clinique. Une diminution de la durée de réalisation de la performance était objectivée dans 22 des 31 essais (71 %), et 12 des 19 essais (63 %) évaluant le nombre d'erreurs montraient une diminution des erreurs réalisées en utilisant la caméra 3D [8].

Au-delà de ces performances techniques, les premières études évaluant le bénéfice de la vision 3D en pratique clinique ont aussi été publiées. Il n'y a aucune publication en gynécologie mais plusieurs études en chirurgie digestive.

La première étude concerne la chirurgie bariatrique et met en évidence une satisfaction du chirurgien à l'utilisation de la vision 3D. Aucun bénéfice en termes de durée opératoire n'a été mis en évidence lors des *sleeve* gastrectomies ; en revanche, une diminution significative de la durée opératoire était constatée pour le *bypass* [9]. Pour la cholécystectomie, la durée d'intervention était inchangée pour les chirurgiens expérimentés ; en revanche, elle était diminuée pour les chirurgiens non expérimentés. L'ensemble des chirurgiens signalaient une meilleure perception de la profondeur et moins de tension lors de l'utilisation de la 3D [10].

Enfin, pour la chirurgie du cancer de l'œsophage en thoracoscopie, une étude montre la faisabilité de la chirurgie du cancer de l'œsophage avec la caméra 3D [11]. Une autre étude prospective compare l'utilisation de la caméra 2D et 3D et ne met pas en évidence de différence de morbi-mortalité. En revanche, une durée opératoire plus courte était observée dans le groupe caméra 3D ainsi que des pertes sanguines moindres, une durée d'hospitalisation plus courte, des douleurs moindres et une récupération plus rapide [12].

Ces résultats concernant l'utilisation de la caméra 3D sont encourageants pour cette technologie.

Les instruments robotisés n'ont pas encore été évalués ni en simulation ni en clinique et tout reste à faire pour démontrer un bénéfice éventuel.

CONCLUSION

L'utilisation de la caméra 3D et des instruments robotisés pourrait être une alternative coût efficace à l'utilisation du robot en gynécologie. Les premières études, non réalisées en chirurgie gynécologique, sont encourageantes, mais une étude prospective comparant chirurgie standard et utilisation de ces nouveaux outils d'une part et chirurgie robotisée à l'utilisation de ces outils en chirurgie gynécologique d'autre part est indispensable. Une analyse de coût devra y être associée afin de définir au mieux la place de chacun de ces outils dans la prise en charge des patientes.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Margossian H, Falcone T. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy and adnexal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2001;11:161-5.
- [2] Diaz-Arrastia C, Jumalov C, Gomez G, Townsend C Jr. Laparoscopic hysterectomy using a computer-enhanced surgical robot. *Surg Endosc*. 2002;16:1271-3.
- [3] Chen CC, Falcone T. Robotic gynecology surgery: past, present and future. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:335-43.
- [4] Zacharopoulou C, Sananes N, Baulon E, Garbin O, Wattiez A. Robotic gynecologic surgery: state of the art. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:444-52.
- [5] Wright JD, Ananth CV, Tergas AI, Herzog TJ, Burke WM, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL. An economic analysis of robotically assisted hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2014;123:1038-48.
- [6] Mashiach R, Mezhybovsky V, Nevler A, Gutman M, Ziv A, Khaikin M. Three-dimensional imaging improves surgical skill performance in a laparoscopic test model for both experienced and novice laparoscopic surgeons. *Surg Endosc*. 2014;28:3489-93.
- [7] Usta TA, Ozkaynak A, Kovalak E, Ergul E, Naki MM, Kaya E. An assessment of the new generation three dimensional high definition laparoscopic vision system on surgical skills: a randomized prospective study. *Surg Endosc*. 2015;29:2305-13.
- [8] Sorensen SM, Savran MM, Konge L, Bjerrum F. Three-dimensional versus two-dimensional vision in laparoscopy: a systematic review. *Surg Endosc* 2016;30:11-23.
- [9] Curro G, La Malfa G, Caizzone A, Rampulla V, Navarra G. Three dimensional versus two-dimensional laparoscopic bariatric surgery: a single-surgeon prospective randomized comparative study. *Obes Surg*. 2015; 25:2120-4.
- [10] Curro G, La Malfa G, Lazzara S, Caizzone A, Fortunago A, Navarra G. Three-dimensional versus two-dimensional laparoscopic cholecystectomy: is surgeon experience relevant? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25:566-70.
- [11] Van der Kaaij RT, van Sandick JW, van der Peet DL, Buma SA, Hartemink KJ. First experience with three dimensional thoracoscopic laparoscopy in esophageal cancer surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 – Sous presse.
- [12] Li Z, Li JP, Qin X, Xu BB, Han YD, Liu SD, Zhu WZ, Peng MZ, Lin Q. Three-dimensional vs two-dimensional video assisted thoracoscopic esophagectomy for patients with esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21:10675-82.

Chirurgie rectale conservative *versus* résection colorectale pour endométriose sévère du rectum : résultats préliminaires de l'essai randomisé ENDORE

H. ROMAN¹ *, E. HUET¹, H. KHALIL¹, C. ZACCHAROPOULOS²,
E. DARAI², P. COLLINET³, J.J. TUECH¹
(Rouen, Paris, Lille)

Mots clés : endométriose colorectale, endométriose digestive, résection colorectale, shaving, exérèse discoïde

OBJECTIF

Déterminer si la réalisation systématique d'une résection colorectale en cas d'endométriose rectale sévère conduit à des résultats fonctionnels digestifs et urinaires différents par rapport aux techniques conservatives de chirurgie rectale (*shaving* et exérèse discoïde) (ENDORE, NCT 01291576).

1. CHU de Rouen - Centre expert dans le diagnostic et la prise en charge multidisciplinaire de l'endométriose - 1 rue de Germont - 76000 Rouen
2. Hôpital Tenon - Centre expert en endométriose - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
3. CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de gynécologie - Avenue Eugène Avinée - 59000 Lille

Correspondance : horace.roman@gmail.com

MÉTHODES

C'est un essai randomisé en intention de traiter incluant 60 patientes présentant une endométriose profonde infiltrant le rectum jusqu'à 15 cm de la marge anale, sur une longueur de minimum 20 mm, dans ou au-delà de la couche musculaire, et jusqu'à 50 % de la circonférence rectale (estimation macroscopique). Le critère de jugement principal concernait le résultat fonctionnel de la chirurgie et était composé d'un des symptômes suivants : une constipation sévère (< 1 selle/5 jours), une augmentation de la fréquence des selles (\geq 3 selles/j), présence des douleurs de défécation, présence d'une incontinence anale, la survenue d'une dysurie ou d'une atonie vésicale. Des scores standardisés gastro-intestinaux ont été comparés entre les 2 bras : le score de constipation *Knowles Eccersley Scott Symptom* (KESS), le score GIQLi de qualité de vie digestive et le score Wexner de continence anale.

RÉSULTATS

La randomisation par centre a attribué 27 patientes dans le bras de la chirurgie conservative (bras 1) et 33 dans celui de la résection colorectale (bras 2). Dans le bras 1, le *shaving* rectal a été réalisé chez 10 patientes (37 %), l'exérèse discoïde chez 15 (55,6 %) ; en revanche 2 patientes ont eu finalement une résection colorectale (7,4 %). Dans le bras 2, les 33 patientes ont eu une résection colorectale (100 %).

Les caractéristiques des patientes sont comparables : diamètre de l'infiltration rectale 3,4 cm (écart type 1,1) *versus* 3,1 cm (1), la hauteur 82 mm (24) *versus* 92 mm (29), la réduction du calibre rectal dans 81 et 61 %. Le diamètre des disques réséqués était de 47 mm (14). La longueur de la résection colorectale était de 97 mm (48).

Deux fistules rectovaginales sont survenues chez 2 patientes dans le bras 1 (7,4 %), dont une avait en réalité eu une résection colorectale ($p = 0,11$). Quatre patientes (12,1 %) dans le bras 2 ont eu une sténose de l'anastomose colorectale et ont eu des interventions endoscopiques ou chirurgicales de réparation ($p = 0,06$). Une rectorragie à partir de la ligne des agrafes a été observée chez 3 patientes (9,1 %) dans le bras 2 ($p = 0,11$). La comparaison en intention de traiter des patientes avec des complications Clavien 3, dues strictement au geste chirurgical

rectal, ne trouve pas une différence significative : 2 patientes (8 %) *versus* 5 patientes (15 %) ($p = 0,68$). Une dysfonction vésicale post-opératoire a été identifiée chez 18 % des patientes, mais dans 10 % des cas elle était également présente avant la chirurgie. La dysfonction vésicale *de novo* a été retrouvée chez 3 patientes du bras 1 (11 %, dont une a finalement eu une résection colorectale) et 2 patientes du bras 2 (6 %, $p = 0,65$).

Le critère de jugement principal était présent chez 13 patientes dans chaque bras ($p = 0,60$). Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 bras concernant les valeurs médianes (Q1, Q3) des scores de KESS : 10 (5-15) *versus* 9 (5-17) ($p = 0,83$), GIQLI : 111 (97-135) *versus* 121 (99-128) ($p = 0,65$) et Wexner : 0 (0-1) *versus* 0 (0-2) ($p = 0,23$).

Parmi les 34 patientes qui ont tenté une grossesse au cours des 2 années de suivi, le taux de grossesses dans les deux bras était de 69,2 % *versus* 52,4 %, avec 70 % de conceptions obtenues spontanément.

CONCLUSION

La conservation du rectum est possible chez 93 % des patientes atteintes d'une endométriose rectale sévère non circonférentielle. Par rapport à la chirurgie conservatrice, la chirurgie radicale n'améliore pas les résultats fonctionnels digestifs ou urinaires évalués 2 ans après la chirurgie. Le taux de grossesse observé 2 ans après l'intervention dans cette population de patientes bénéficiant d'une chirurgie de première ligne est satisfaisant, avec une large majorité de conceptions spontanées.

Déclaration publique d'intérêt

Horace Roman déclare avoir été rémunéré ou avoir reçu des avantages entre 2012 et 2016 de la part de Bayer Healthcare, Covidien, PlasmaSurgical Ltd, Nordic Pharma, IPSEN Pharma, Karl Storz, SurgiQuest.

Hystérectomie par voie vaginale : si le volume n'était pas un obstacle

M. MATURA-BEDOUHENE¹, J. BOUYOU¹, H. FERNANDEZ^{1,2,3 *}
(Le Kremlin-Bicêtre)

Résumé

La voie vaginale isolée ou cœlio-assistée représente plus de 50 % des voies d'abord chirurgicales pour réaliser une hystérectomie. La connaissance des techniques, tant médicales (agonistes de la LHRH, ulipristal acétate) que chirurgicales (hémisection utérine, morçèlement, myomectomie, évidemment sous-séreux), permet de réduire le volume utérin et de faciliter la réalisation de l'hystérectomie sans que le volume soit considéré comme un obstacle.

L'utilisation des nouvelles énergies, bipolaire avancée et/ou ultracision, facilite l'abord utérin et l'hémostase des ligaments utéro-sacrés, des pédicules utérins et autorise avec une plus grande facilité la réalisation de gestes complémentaires comme la salpingectomie ou l'annexectomie quand celles-ci sont indiquées.

La réalisation de la voie vaginale diminue la durée opératoire et le coût hospitalier global sans pour autant majorer le risque de complications. Le compagnonnage est

1. Hôpital du Kremlin-Bicêtre - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique - 78 avenue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre
2. CESP-Inserm U1018 - Reproduction et développement de l'enfant - 82 rue du Général Leclerc - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
3. Université Paris-Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre

* Correspondance : herve.fernandez@aphp.fr

l'élément clé pour diffuser l'enseignement et continuer à faire de la voie vaginale ce que l'American College en 2015 a confirmé comme la voie d'abord de référence pour la pratique de l'hystérectomie.

Mots clés : hystérectomie vaginale, morcélement, gros utérus, énergie bipolaire avancée, ultracision

INTRODUCTION

La proportion d'hystérectomies par voie vaginale pour pathologie bénigne représente 38,5 % de la totalité des hystérectomies réalisées en France en 2011 et peut atteindre jusqu'à 80 % dans des équipes entraînées.

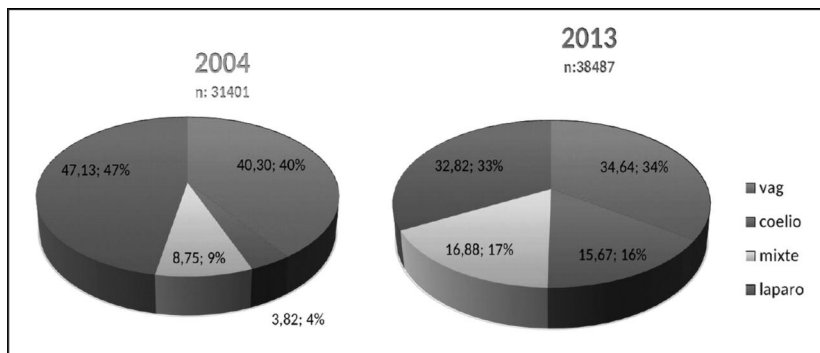
Malgré l'engouement suscité par le développement de la coelioscopie, la proportion d'hystérectomies réalisées totalement par voie laparoscopique reste faible et atteint entre 10 % et 15 % de la totalité des hystérectomies selon l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation [1], bien que la proportion progresse depuis 10 ans. La coelio-assistance garde sa place, notamment en cas de pathologie annexielle associée ou d'antécédents chirurgicaux adhésiogènes, et suivant les mêmes sources atteint près de 17 % (Figure 1). Cependant, cette voie d'abord mixte se rapproche plus de la voie vaginale que de la voie coelioscopique pure. Une revue récente de la Cochrane en 2015 a confirmé le bénéfice de l'hystérectomie par voie vaginale par rapport à la laparotomie et à la laparoscopie : durée opératoire et d'hospitalisation diminuées, morbidité et douleurs postopératoires diminuées, récupération plus rapide, impact médico-économique [2], ce qui a conduit l'*American College of Surgery* à déclarer la voie vaginale comme la technique de référence en première intention.

Le volume utérin est un élément important qui participe au choix de la voie d'abord de l'hystérectomie. La limite de 280 grammes, définie par l'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) pour l'hystérectomie vaginale dans ses recommandations de 1990, est obsolète et restrictive [3]. La notion de gros volume utérin est principalement liée à la nécessité de réaliser un morcélement utérin pour l'extraction de la pièce au cours d'une hystérectomie par voie

vaginale. Dans une étude de l'équipe de Lille, la limite de poids de 500 grammes a été fixée comme étant le poids au-delà duquel apparaissent des difficultés techniques et opératoires (allongement du temps d'intervention et augmentation du risque hémorragique), mais avec une conservation du bénéfice de la voie vaginale par rapport à la laparotomie [4].

Le développement de l'hystérectomie vaginale en France par l'équipe de Daniel Dargent dans les années 1970 a permis la diffusion des techniques de morcellement utérin. Elles restent à ce jour fondamentales pour poursuivre l'extension de la pratique de la voie vaginale, en repoussant la limite admise que constitue le volume utérin et ainsi éviter autant que possible le recours à la laparotomie.

Figure 1 – Voie d'abord hystérectomie en France



I. ÉVALUATION PRÉOPÉRATOIRE

La décision de l'indication chirurgicale et le choix de la voie d'abord de l'hystérectomie reposent sur des paramètres cliniques et paracliniques qui doivent être étudiés au cours de l'évaluation préopératoire.

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents qui peuvent influencer le déroulement de la procédure (parité et antécédents de césarienne, antécédents d'infection et de chirurgie abdomino-pelvienne). Un examen clinique soigneux est primordial : il doit évaluer l'accès vaginal, le volume utérin ainsi que sa mobilité dans le pelvis.

Le bilan d'imagerie par échographie pelvienne permet de préciser le volume utérin par des mesures précises de ses différents diamètres, l'existence de myomes et leur nombre et de déterminer l'épaisseur de l'endomètre. Il permet également de s'assurer de l'absence de pathologie annexielle associée et de signes d'endométriose pelvienne profonde. La place de l'IRM pelvienne n'est pas définie et celle-ci ne doit pas être proposée de manière systématique.

Après 45 ans, la biopsie d'endomètre doit être largement réalisée. Il est à noter que 30 % des sarcomes sont diagnostiqués sur biopsie d'endomètre. La possibilité de développement endo-cavitaire de ces tumeurs ne doit pas être négligée. En cas de métrorragies post-ménopausiques, ce bilan doit être complété par un frottis cervico-utérin et par une exploration hystéroscopique de l'endomètre réalisée en consultation par vaginoscopie.

L'ensemble de ces investigations a pour but d'éliminer un processus tumoral qui est d'une part une contre-indication aux techniques de morcellement utérin, et qui peut d'autre part modifier la voie d'abord proposée.

Si le volume est jugé trop important et que le chirurgien souhaite optimiser la voie d'abord vaginale, il peut s'aider d'une préparation préopératoire soit par agoniste de LHRH, une injection IM par mois durant 2 ou 3 mois ou une injection trimestrielle sans *Add back* thérapie qui réduirait la diminution de volume des myomes [5], soit par un traitement par ulipristal acétate, 5 mg/jour pendant 3 mois puis une nouvelle cure de 3 mois, séparée par un intervalle libre de tout traitement pendant 2 mois, qui diminue le volume des myomes de 50 % pour 50 % des patientes (Figure 2) [6].

De plus ces deux traitements préopératoires corrigent l'anémie, ce qui limite la morbidité et la mortalité opératoire [7] (Figure 3), ce d'autant que les techniques de morcellation, quelle que soit la technique utilisée, peuvent s'associer à une majoration du saignement peropératoire.

Figure 2 - Pourcentage de patientes avec une diminution du volume des fibromes* $\geq 50\%$

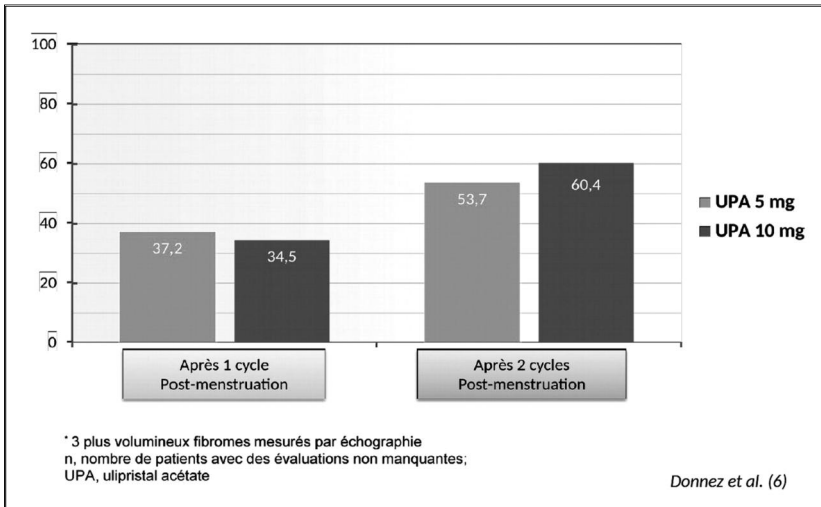
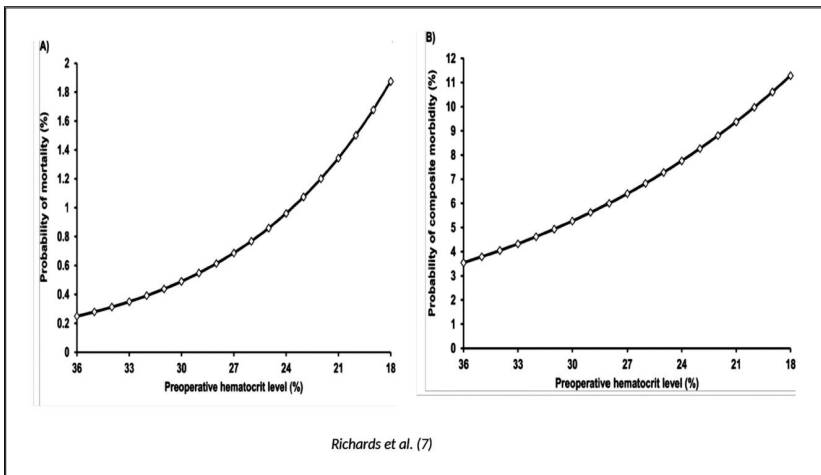


Figure 3 - Impact de l'anémie sur la morbi-mortalité postopératoire



II. TECHNIQUES DE RÉDUCTION DU VOLUME UTÉRIN

Le choix de la voie vaginale implique la maîtrise des techniques de réduction du volume utérin, afin de mener à bien l'ensemble des procédures et de pallier toute difficulté. Ces techniques sont utilisées en cas de filière génitale étroite ou de volume utérin augmenté. En cas d'augmentation du volume utérin, les séries de la littérature s'accordent sur la nécessité de recourir à ces techniques au-delà d'un poids utérin supérieur à 300 grammes [4, 8-10].

L'installation initiale de la patiente et l'instrumentation utilisée sont identiques à celles de l'hystérectomie vaginale « simple ».

Les techniques de réduction du volume utérin nécessitent des précautions communes, quelle que soit la technique choisie : il est essentiel de travailler sous contrôle de la vue, de manière méthodique et sans précipitation, de veiller à repositionner les valves régulièrement en fonction de la progression et à ne pas effectuer de traction excessive sur les pinces. Dans l'idéal, ces techniques doivent être utilisées après avoir assuré le contrôle des ligaments utéro-sacrés et des pédicules utérins.

L'utilisation des valves de Breisky et de la valve à poids de Schmerz sont des éléments facilitateurs pour un déroulement optimisé de l'intervention de réduction du volume utérin. L'aspiration murale est nécessaire pour garder une vision nette du champ opératoire.

L'injection peropératoire d'indigo carmin avec 20 mg de furosémide permet de teinter les urines en bleu et de permettre un diagnostic précoce d'éventuelle plaie vésicale ou urétérale qui pourrait passer inaperçue, ce qui en cas de volume utérin important est une complication possible, en particulier due aux jeux de valves pour améliorer l'exposition opératoire.

L'ouverture du cul-de-sac antérieur vésico-utérin est nécessaire pour réaliser toutes les techniques de réduction de volume, alors que ce temps n'est pas obligatoire dans la technique « classique » de l'hystérectomie vaginale.

II.a. Hémisection de l'utérus

Après avoir protégé la vessie à l'aide d'une valve placée dans le cul-de-sac péritonéal antérieur et le rectum à l'aide d'une valve placée dans le cul-de-sac de Douglas, deux pinces de Museux sont placées de chaque côté du col utérin et tractées par les aides opératoires. On

réalise une section à la lame froide, allant de la lèvre antérieure du col jusqu'à la dissection vésico-utérine, puis de la partie postérieure du col jusqu'à l'isthme et au corps utérin, dans les limites permises par la vision et la mobilité utérine. La valve antérieure est ensuite retirée et les pinces de Museux sont repositionnées sur la partie postérieure de l'utérus de part et d'autre de l'incision, afin de poursuivre celle-ci en arrière jusqu'à l'obtention de la bascule utérine. On peut alors réaliser le contrôle du pédicule utéro-ovarien de chaque côté.

II.b. Myomectomie vaginale

La technique d'hémisection peut permettre l'accès à un myome utérin intra-mural ou de type 3, 4 ou 5, qu'il est alors aisé d'énucléer sans danger, ceci afin de faciliter la poursuite de l'hémisection et la réduction du volume utérin. Le myome est saisi à l'aide d'une pince de Pozzi ou de Museux, puis tracté solidement de manière à le disséquer. En cas d'exérèse difficile, on procède à une hémisection, ou bien à un morcellement du fibrome, afin de permettre son énucléation. Il faut rester prudent quant à l'exérèse de myomes sous-séreux pédiculés, qui peuvent aisément être perdus dans la cavité péritonéale et compliquer l'intervention.

II.c. Morcellement utérin

La technique d'hémisection peut s'avérer insuffisante pour obtenir la bascule postérieure de l'utérus, notamment en cas d'utérus globalement augmenté de volume. Après mise en place des valves antérieure et postérieure et vérification de la localisation des pédicules utéro-annexiels, on réalise un morcellement utérin en quartiers d'orange de part et d'autre de la ligne médiane. Cette technique de réduction du volume utérin peut permettre la poursuite de l'hémisection ou bien mettre en évidence des myomes utérins (qu'il est alors aisé de retirer par la technique de myomectomie).

II.d. Évidement sous-séreux

Cette technique a l'avantage de limiter le phénomène de traction et de pouvoir être réalisée sans augmentation du risque hémorragique.

Après avoir réalisé une incision circulaire au niveau de la base du col en regard de l'isthme utérin, l'évidement sous-séreux est réalisé au bistouri froid ou aux ciseaux, de manière parallèle au plan de clivage situé entre le tiers externe et les deux tiers internes du myomètre (Figure 4).

L'évidement sous-séreux permet une réduction de volume efficace et sûre, notamment en cas d'adhérences du fond utérin (puisque l'on n'y a pas de mise en tension de ces adhérences). Son association au morcellement en fait une technique de choix (Figure 5).

II.e. Adhésiolyse par voie basse

La voie cœlio-assistée a toute sa place en cas de suspicion d'adhérences pelviennes denses (surtout dans les cas d'antécédents chirurgicaux adhésiogènes ou de suspicion d'endométriose pelvienne profonde). Après un premier temps cœlioscopique qui permet le diagnostic et le traitement de ces adhérences, l'intervention peut être poursuivie par voie vaginale, notamment en cas de difficulté d'accès aux pédicules utérins si l'utérus est augmenté de volume.

Figure 4 - Position du bistouri pour réaliser l'évidement sous-séreux

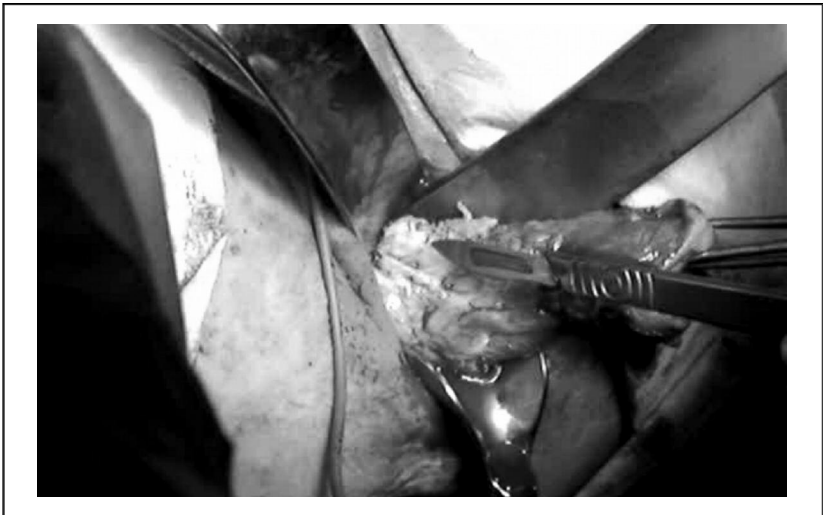


Figure 5 - Traction utérine et repositionnement des pinces



III. COMPARAISON DES SÉRIES

Une méta-analyse de la Cochrane en 2015 a permis la comparaison des quatre voies d'abord (laparotomie, voie vaginale, coelioscopie, coelioscopie robot-assistée) [2]. Elle a permis de réaliser la comparaison de 47 études pertinentes existant dans la littérature sur le sujet et incluant au total 5 102 patientes. La conclusion globale de cette méta-analyse confirme la supériorité de la voie vaginale par rapport aux autres voies d'abord : la durée opératoire, la morbidité postopératoire, la convalescence postopératoire et le coût global sont diminués de manière significative. Il n'a pas été démontré de différence significative en ce qui concerne les complications peropératoires entre la voie vaginale et la voie laparoscopique.

IV. ANNEXECTOMIES ET SALPINGECTOMIES ASSOCIÉES

Les études traitant ce sujet s'accordent sur le fait que le nombre d'annexectomies associées lors des hystérectomies vaginales est inférieur à celui associé aux hystérectomies par laparoscopie ou laparotomie. Les données sont hétérogènes et varient entre 45 % d'annexectomies par voie vaginale et 85 % par laparotomie [11]. Malgré le fait que la technique de l'ovariectomie vaginale soit bien décrite, elle peut être difficile à mettre en œuvre dans certaines situations anatomiques. La coelio-assistance pour le traitement des annexes en cas d'hystérectomie avec volume utérin augmenté doit être discutée au cas par cas.

La réalisation d'une salpingectomie bilatérale systématique en cas d'hystérectomie inter-annexielle est actuellement discutée. Cette indication s'appuie sur la théorie de l'origine tubaire des tumeurs séreuses de l'ovaire (STIC) et est en cours d'étude dans plusieurs programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC). Les recommandations canadiennes sont en faveur de la réalisation d'une salpingectomie prophylactique systématique [12].

Toutefois, les résultats d'une étude récente concernant la faisabilité de la salpingectomie par voie vaginale laissent penser que la généralisation de cette pratique risque de se heurter à des difficultés : d'après l'enquête réalisée auprès de gynécologues-obstétriciens français, seuls 12,6 % réalisaient une salpingectomie en cas d'hystérectomie par voie vaginale contre 43 % en cas de laparotomie dans des contextes similaires [13].

Cette indication doit être également réfléchi du fait de la description dans la littérature de cas de grossesses tubaires à distance d'une hystérectomie [14, 15].

V. UTILISATION DES NOUVELLES ÉNERGIES

La généralisation de l'utilisation des pinces de thermofusion et à ultrasons en chirurgie ouverte et laparoscopique confirme leur place dans l'hystérectomie par voie vaginale. De nombreuses études s'accordent sur la nette diminution de la durée opératoire et des douleurs postopératoires lors d'hystérectomies vaginales pratiquées à l'aide de ces dispositifs [16-18]. La diminution de la durée opératoire et de la

durée de séjour ont un impact médico-économique direct. Le coût de ces dispositifs à usage unique est donc immédiatement compensé par ces paramètres. Concernant les plaies urétérales suspectées initialement, aucune étude randomisée n'a permis de mettre en évidence une supériorité des techniques classiques par rapport à ces techniques d'hémostase de nouvelle génération. Les dernières recommandations françaises pour la pratique clinique n'ont pas émis de réserve à ce sujet [19]. De plus la réalisation de salpingectomie ou d'annexectomie par voie vaginale est facilitée par l'emploi des pinces à énergie bipolaire avancée ou à ultrasons. Cette même technique permet, en cas de conservation annexielle, de réaliser la section sur la corne utérine du ligament rond, de la trompe et du ligament lombo-ovarien sans mise en place de fils de sutures.

La seule précaution à l'emploi des nouvelles énergies est d'éviter de les utiliser sur des tissus en traction, mais toujours sur des tissus relâchés après mise en place de la pince utilisant l'énergie choisie.

CONCLUSION

La maîtrise des techniques de réduction du volume utérin est un point fondamental dans l'apprentissage de la technique d'hystérectomie vaginale, ceci afin de pouvoir mener à bien toute procédure, quel que soit le volume utérin.

La formation du chirurgien et la meilleure maîtrise d'une voie d'abord sera toujours un élément décisif dans le choix de la technique chirurgicale. La connaissance des techniques tant médicales que chirurgicales pour réduire le volume doit permettre de dire que ce dernier ne doit pas représenter un obstacle. Même s'il existe le « *one kilo club* » et le « *two kilo club* » (<http://www.obgyn.net/>), il est clair que la chirurgie n'est pas faite pour battre des records, mais cependant il est important de comprendre que le volume ne fait pas la difficulté quand les techniques de morcellations sont intégrées dans nos pratiques.

À l'ère de la chirurgie ambulatoire, la chirurgie vaginale confirme sa place actuelle et son avenir en tant que chirurgie moderne et mini-invasive.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Huchon C. État des lieux des hystérectomies en France. Réalités en gynécologie obstétrique. 2013.
- [2] Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, *et al.* Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2015(8):CD003677.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. *Precis IV: an update in obstetrics and gynecology.* The College. 1990:197.
- [4] Switala I, Cosson M, Lanvin D, Querleu D, Crepin G. [Is vaginal hysterectomy important for large uterus of more than 500 g? Comparison with laparotomy]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction.* 1998;27(6):585-92.
- [5] Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nastri CO, Candido Dos Reis FJ, *et al.* Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2015(3):CD010854.
- [6] Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, *et al.* Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertility and sterility.* 2015;103(2):519-27 e3.
- [7] Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, *et al.* Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130861.
- [8] Mazdisnian F, Kurzel RB, Coe S, Bosuk M, Montz F. Vaginal hysterectomy by uterine morcellation: an efficient, non-morbid procedure. *Obstetrics and gynecology.* 1995;86(1):60-4.
- [9] Sheth S, Shah N. Preoperative sonographic estimation of uterine volume: an aid to determine the route of hysterectomy. *J Gynecol Surg.* 2002;18(1):13-22.
- [10] Unger JB. Vaginal hysterectomy for the woman with a moderately enlarged uterus weighing 200 to 700 grams. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1999;180(6 Pt 1):1337-44.
- [11] Yazbeck C. Le point sur l'hystérectomie coelioscopique. *La lettre du gynécologue.* 2004.
- [12] McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, *et al.* Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014;210(5):471 e1-11.
- [13] Chêne G. État des lieux de la salpingectomie prophylactique en France. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2016 Jul-Aug;44(7-8):377-384.
- [14] Barhate KP, Domkundwar S, Patil N, Pai B. Sonographic diagnosis of ectopic pregnancy 2 years after total hysterectomy. *J Clin Ultrasound.* 2009;37(6):347-9.
- [15] Friedman AM, Martin B, Matteson KA. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a case report. *The Journal of reproductive medicine.* 2013;58(1-2):75-6.
- [16] Cronje HS, de Coning EC. Electro-surgical bipolar vessel sealing during vaginal hysterectomy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2005;91(3):243-5.
- [17] Nieboer TE, Steller CJ, Hinoul P, Maxson AJ, Schwiens ML, Miller CE, *et al.* Clinical utility of a novel ultrasonic vessel sealing device in transecting and sealing large vessels during laparoscopic hysterectomy using advanced hemostasis mode. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2016;201:135-9.
- [18] Dubuisson J, Popescu S, Clave H. [How I do... mini-invasive vaginal hysterectomy using thermofusion]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité.* 2016;44(5):296-8.
- [19] Deffieux X, Rochambeau B, Chene G, Gauthier T, Huet S, Lamblin G, *et al.* Hysterectomy for benign disease: clinical practice guidelines from the French College of Obstetrics and Gynecology. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2016; 202:83-91.

Techniques de lymphadénectomie pelvienne : du ganglion sentinelle au curage pelvien traditionnel

M. BALLESTER*, S. BENDIFALLAH, S. ZILBERMAN, E. DARAI
(Paris)

Mots clés : lymphadénectomie, ganglion sentinelle, morbidité, risque de récidence

INTRODUCTION

En 2012, dans le monde, près de 320 000 nouveaux cas de cancer de l'endomètre (CE) ont été recensés, ce qui représente environ 5 % des nouveaux cas de cancer chez la femme. Ces taux le situent au quatrième rang en termes d'incidence, après le cancer du sein, du poumon et du côlon-rectum. Les incidences les plus élevées ont été comptabilisées en Amérique du Nord et en Europe occidentale [1, 2]. En France, en 2012, le CE est le premier cancer gynécologique en termes d'incidence et la 4^e cause de cancer de la femme. Environ 7 275 nouveaux cas et près de 2 075 décès ont été rapportés [3].

Hôpital Tenon - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

* Correspondance : marcos.ballester@aphp.fr

Les traitements (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie et chimiothérapie) sont actuellement délivrés selon un risque théorique de récidive ou de métastase ganglionnaire [4-9]. Ce risque est estimé à partir de facteurs pronostiques (cliniques, histologiques, d'imagerie et biologiques) isolés ou regroupés sous la forme de systèmes de classification ou de stratification [10-13].

Cependant, même combinés, ces facteurs ou ces classifications sont actuellement insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité à la fois évolutive et pronostique de ce cancer [5, 14, 15]. D'autre part, le CE de stade précoce présente la particularité d'être soumis à de nombreuses disparités de prise en charge à travers le monde. Ces disparités concernent surtout la question de la stadification ganglionnaire par la lymphadénectomie pelvienne plus ou moins lombo-aortique, mais aussi les indications du traitement adjuvant après chirurgie première [2-4, 7, 9, 16]. En conséquence, un certain nombre de patientes se voit attribuer des traitements qui se révèlent inadaptés, inutiles ou inefficaces, et potentiellement délétères [4, 7, 8, 17].

Les indications de stadification ganglionnaire restent donc un sujet à controverse dans le CE de stade précoce. Ainsi, l'enjeu des prochaines années consiste à trouver des outils permettant de mieux sélectionner les patientes devant bénéficier d'une stadification ganglionnaire mais aussi à savoir s'il existe une place à la procédure du ganglion sentinelle (GS) en lieu et place de la lymphadénectomie conventionnelle.

I. LES ENJEUX CLINIQUES DE L'ÉVALUATION CHIRURGICALE DU STATUT GANGLIONNAIRE

Dès 1987, Creasman *et coll.* ont publié une étude « princeps » (GOG 33) sur les voies de dissémination anatomique du CE suggérant que presque 22 % des stades I présentaient une extension ganglionnaire [18]. Ce travail marquait le début de la considération de la lymphadénectomie dans la prise en charge chirurgicale des CE. Depuis, plusieurs périodes de pratiques chirurgicales se sont succédé au gré des publications (rétrospectives, puis randomisées). Trois courants de pratiques cliniques ont émergé et coexistent à l'heure actuelle selon les pays et les auteurs :

- (i) le premier préconise une lymphadénectomie systématique pelvienne et lombo-aortique ;

- (ii) le second ne préconise aucune lymphadénectomie, considérant que l'évaluation préopératoire permet de guider les indications du traitement adjuvant en omettant l'information du statut ganglionnaire ;
- (iii) le troisième préconise la réalisation d'une lymphadénectomie uniquement en cas de CE de stade précoce à risques intermédiaire et élevé de récurrence.

La chirurgie reste donc le traitement de première intention du CE de stade précoce correspondant aux cancers de stade I de la classification FIGO. Les indications de ce traitement sont guidées par la présence des facteurs pronostiques définis dans le bilan préopératoire [4]. L'extension de la chirurgie est conditionnée par le risque initial de récurrence et d'envahissement ganglionnaire. L'évaluation de ce risque de récurrence repose en France sur les recommandations européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et les recommandations de l'INCa [3, 4]. En cas de CE de stade précoce, l'hystérectomie totale associée à une annexectomie bilatérale est systématiquement proposée en première intention, indépendamment du risque initial [3].

Pour ces stades précoces, la réalisation de gestes complémentaires à l'hystérectomie, comme une chirurgie de stadification ganglionnaire, définie par une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique (ou curage pelvien et lombo-aortique), est largement débattue dans la littérature [7, 8, 17, 19]. Les indications de cette chirurgie sont variables selon les pays et les recommandations des sociétés savantes. Nous proposons dans le tableau I une synthèse de ces pratiques selon les pays (données inspirées de Querleu *et coll.* et réactualisées) [3, 20].

En Europe et en France, sur la base des recommandations de l'ESMO/ESGO/ESTRO et de l'INCa, la chirurgie de stadification ganglionnaire du CE de stade précoce de type 1 est proposée exclusivement pour les patientes à risque élevé de récurrence [3, 4]. Les patientes à risque bas et intermédiaire ne doivent pas bénéficier d'une chirurgie de stadification ganglionnaire systématique. Cette stratégie a pour conséquence de poser les indications du traitement adjuvant pour ces patientes exclusivement sur des critères histologiques obtenus après l'analyse de la pièce d'hystérectomie (type et grade histologique, degré d'envahissement du myomètre, présence d'embolies lymphovasculaires), sans tenir compte du statut ganglionnaire. Or, un pourcentage non négligeable de ces patientes dites à risque bas (5 %) ou intermédiaire (15 %) présente un envahissement ganglionnaire qui justifierait d'une thérapeutique adjuvante [14, 17].

Tableau I - Synthèse des pratiques concernant la stadification ganglionnaire dans les CE de stade précoce (données inspirées de Querleu et coll. et réactualisées)

	INCa (France)	ESMO-ESGO-ESTRO (Europe)	SOGC (Canada)	JSGO (Japon)	NCCN (États-Unis)
Risque bas	Curage non recommandé	Curage non recommandé	Curage non recommandé	Curage non recommandé	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé/ GS optionnel
Risque intermédiaire	Curage pelvien optionnel Si IA grade 3 Si IB grade 2 GS optionnel	Curage pelvien et lombo-aortique optionnel	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé	Curage rétropéritonéal optionnel	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé/ GS optionnel
Risque élevé	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé/ curage pelvien optionnel	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé	Curage rétropéritonéal optionnel	Curage pelvien et lombo-aortique recommandé/ GS optionnel pour type 1

INCa : Institut national du cancer ; ESMO : *European Society for Medical Oncology* ; ESGO : *European Society of Gynaecological Oncology* ; ESTRO : *European Society for Radiotherapy & Oncology* ; SOGC : *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* ; JSGO : *Japan Society of Gynecologic Oncology* ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

L'exclusion du statut ganglionnaire du raisonnement thérapeutique impose de discuter deux points importants :

- (i) l'intérêt pronostique et thérapeutique du statut ganglionnaire dans ces différents sous-groupes [14, 20, 21] ;
- (ii) l'intérêt de développer des méthodes alternatives à la chirurgie (imagerie, ganglion sentinelle, modélisation mathématique) en vue de sélectionner au sein de ces patientes le sous-groupe qui justifierait d'une stadification ganglionnaire [17, 22-25].

II. VALEUR THÉRAPEUTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA LYMPHADÉNECTOMIE

Discuter l'intérêt thérapeutique et pronostique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans le CE de stade précoce implique de différencier deux situations bien distinctes. De nombreuses études rétrospectives ont rapporté un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique [26-28]. Ce rôle thérapeutique

de la lymphadénectomie dans les stades précoces a été remis en cause par deux essais randomisés et une méta-analyse [7, 8, 29].

Benedetti-Panici *et coll.* [7] ont évalué, entre 1996 et 2006, l'impact de la lymphadénectomie pelvienne sur la survie globale et la survie sans récurrence chez 514 patientes présentant un CE de stade I. Les auteurs rapportaient les résultats suivants :

- à 5 ans, la survie globale était respectivement de 85,9 % et 90,0 % dans le groupe lymphadénectomie et le groupe sans lymphadénectomie ($p = 0,50$) ;
- à 5 ans, la survie sans récurrence était respectivement de 81,0 % et 81,7 %, dans le groupe lymphadénectomie et le groupe sans lymphadénectomie ($p = 0,68$).

Kitchener *et coll.* [8] dans l'essai ASTEC « *A study in the treatment of endometrial cancer* » rapportaient les résultats suivants :

- après un recul médian de 37 mois, la survie globale était comparable entre les deux groupes ;
- la survie sans récurrence était significativement améliorée dans le groupe chirurgie standard, avec une différence de 6 % à 5 ans (79 % *versus* 73 %).

Pour les auteurs de ces travaux, la lymphadénectomie systématique pelvienne ne se justifie pas en cas de CE de stade précoce et de type I du fait de l'absence d'impact sur la survie sans récurrence et la survie globale. La méta-analyse de la Cochrane publiée en 2010, proposée par May *et coll.* [29] et réalisée à partir de ces deux études, confirmait l'absence de preuve en faveur de la lymphadénectomie chez les femmes présentant un CE de stade précoce de type I. De ces travaux ont été tirées les recommandations européennes de l'ESMO de 2013 puis 2015, qui ne proposent pas de stadification ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique pour les patientes ayant un CE limité à l'utérus à risque faible ou intermédiaire de récurrence [4]. Si le bénéfice thérapeutique de la lymphadénectomie est discutable et discuté, l'argument principal retenu par les auteurs justifiant cette chirurgie est l'intérêt majeur du statut ganglionnaire dans l'orientation et l'ajustement de la thérapie adjuvante. Cependant, pour certains auteurs, les taux non négligeables d'atteinte ganglionnaire de 5 % et 15 % chez les patientes à risque bas et intermédiaire justifient la poursuite de cette chirurgie comme une recommandation ou comme une option thérapeutique.

III. LES RISQUES ASSOCIÉS À LA LYMPHADÉNECTOMIE

Discuter l'intérêt de la stadification ganglionnaire chirurgicale implique une réflexion sur la balance bénéfice-risque d'un tel geste chirurgical. La procédure est potentiellement réalisée chez des patientes âgées (âge moyen au diagnostic de 63 ans) pouvant présenter de nombreuses comorbidités médicales (diabète, obésité, pathologies cardiovasculaires) [7, 8, 30, 31]. Dans ce contexte, la morbi-mortalité propre à la lymphadénectomie n'a que très rarement été évaluée comme critère de jugement primaire. Ce point explique la variabilité des taux de complications imputables aux lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortiques rapportés dans la littérature. De plus, ces données, parfois anciennes, ne reflètent pas les avantages tirés du développement de la chirurgie endoscopique. Celle-ci a en effet transformé la prise en charge de ces patientes en permettant d'obtenir une stadification équivalente à la laparotomie au prix d'une morbidité plus faible [32-34]. Le taux global de complications sans radiothérapie se situe entre 6 et 24 % [12, 35, 36]. Il convient de distinguer :

- (i) les complications peropératoires qui sont favorisées par l'obésité et le stade avancé de la maladie. Elles sont représentées par les complications hémorragiques (plaies vasculaires) et, plus rarement, par les plaies vésicales [7, 8, 30, 35]. Les complications digestives (de 0,6 à 1,63 %) et les lésions nerveuses (0,43 %-2,46 %) sont rares au cours de cette chirurgie [30]. Le taux de laparoconversion varie de 0 à 26 % selon les études pour une moyenne à 2 % [32, 37] ;
- (ii) les complications postopératoires sont marquées par des hématomes et des lymphocèles. La méta-analyse de la Cochrane Database de 2010 confirmait que des taux plus élevés de lymphœdème et de lymphocèle étaient observés en cas de lymphadénectomie (RR = 8,39, IC à 95 % : 4,06-17,33). Les accidents thrombo-emboliques peuvent être observés dans 1 à 2 % des cas. Ils sont le plus souvent graves (25 à 50 % de décès), surtout en cas d'obésité [31, 38] ;
- (iii) le taux de mortalité imputable à cette chirurgie est d'environ 1 % et survient surtout chez des patientes âgées ayant des comorbidités vasculaires [30, 31].

Ces éléments expliquent la réflexion qui vise à réduire et optimiser les indications de la chirurgie de lymphadénectomie pour ces patientes.

IV. LES RISQUES ASSOCIÉS À L'ABSENCE DE STADIFICATION GANGLIONNAIRE

En l'absence d'information sur le statut ganglionnaire se pose le problème du risque de sous-estimation initiale de la maladie du fait de discordances importantes entre le stade/risque histologique présumé en préopératoire et le stade/risque histologique définitif. Il existe en effet une sous-estimation fréquente du grade histologique, du degré d'infiltration du myomètre et de la présence d'embolies lymphovasculaires qui sont les principaux critères définissant le risque de récurrence et donc l'indication à une stadification ganglionnaire [39]. Ce taux de discordances peut atteindre 40 %. Ceci implique un risque théorique de sous-traitement des patientes : les indications du traitement adjuvant pour ces patientes sont posées exclusivement sur des critères histologiques obtenus après l'analyse de la pièce d'hystérectomie (type et grade histologique, degré d'envahissement du myomètre) sans tenir compte du statut ganglionnaire [5, 11]. Or, un pourcentage non négligeable de ces patientes dites à risque bas (5 %) ou intermédiaire (15 %) de récurrence présente un envahissement ganglionnaire qui justifierait d'une thérapeutique adjuvante.

Ceci expose donc ces patientes à devoir bénéficier d'une chirurgie en deux temps ; la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique correspondant au second temps de restadification. Il est important de signaler que cette chirurgie est source de morbidité, ce d'autant qu'elle s'adresse à une population de patientes ayant de lourdes comorbidités (diabète, HTA, obésité) et qu'elle est réalisée en seconde intention.

V. RÔLE DE LA PROCÉDURE DU GANGLION SENTINELLE : UN COMPROMIS ENTRE LA LYMPHADÉNECTOMIE SYSTÉMATIQUE ET L'ABSENCE D'INFORMATION GANGLIONNAIRE ?

Dans les années soixante-dix, la procédure du ganglion sentinelle (GS) a été proposée à la suite des travaux réalisés dans le mélanome et le cancer du pénis. Le principe repose sur l'identification, à l'aide de traceurs colorimétriques et/ou radioactifs, du premier relais ganglionnaire d'une région (le GS), qui serait représentatif de l'ensemble des ganglions du territoire de drainage de la tumeur [40].

Plusieurs raisons théoriques sont susceptibles de justifier son intérêt dans le CE de stade précoce de type 1 :

- (i) la procédure permettrait la réalisation d'un geste chirurgical moins extensif et une évaluation du territoire ganglionnaire plus élective [41] ;
- (ii) la procédure permettrait, en cas de négativité des GS prélevés, l'omission d'une lymphadénectomie pelvienne et lombéo-aortique tout en connaissant le statut ganglionnaire à visée pronostique [25] ;
- (iii) la procédure permettrait d'affiner l'analyse des GS (« ultra-stadification ») grâce aux coupes sériées et à l'immunohistochimie facilitant l'identification de métastases « occultes » ganglionnaires [17, 25, 42, 43].

Cependant, plusieurs raisons théoriques sont aussi des limites à sa diffusion :

- (i) le site d'injection du radio-colloïde et du bleu patenté est discuté [42]. En effet, l'injection cervicale ne permettrait pas de refléter le drainage lymphatique de la tumeur, mais plutôt celui de l'organe. Pour le CE, la validation histologique du GS n'a été prouvée qu'en utilisant l'injection cervicale. Une méta-analyse colligeant 26 séries de CE avec procédure du GS [24] mettait en évidence que l'injection cervicale était associée à une augmentation du taux de détection comparée à l'injection hystérosopique ou l'injection sous-séreuse ;
- (ii) la seconde limite de la procédure du GS est le taux faible de détection bilatérale, exposant au risque de méconnaissance du statut ganglionnaire sur l'hémipelvis sans détection. Les détracteurs de la procédure du GS soulignent que cette situation imposerait une lymphadénectomie pelvienne sur l'hémipelvis sans GS détecté [3].

La procédure du GS pourrait s'imposer à l'avenir comme un bon compromis entre l'absence de stadification et la lymphadénectomie systématique en cas de CE de stade précoce de type 1 à risque bas ou intermédiaire. La pertinence diagnostique et la faible morbidité plaident en faveur de cette procédure [2, 17, 25]. Cependant, la procédure n'a pas encore fait la preuve de son intérêt pronostique ni thérapeutique en termes de survie sans récurrence ou globale. À l'heure actuelle, seules les recommandations américaines [2] tiennent compte de ces arguments. La procédure du GS est une option thérapeutique dans les groupes à risque bas et intermédiaire, qui est proposée à titre systématique. Bien que les dernières recommandations européennes publiées conjointement par l'ESMO/ESGO/ESTRO ne retiennent pas

la procédure du GS (qui reste qualifiée de procédure expérimentale), les recommandations françaises publiées par l'INCa en 2010 lui trouvent une place (option) dans la prise en charge des CE à risque intermédiaire [3, 4].

Plus récemment, la faisabilité d'un nouveau système infrarouge (NIR) d'imagerie par fluorescence utilisant le vert d'indocyanine (ICG) a été décrite, dans le but d'optimiser à la fois les taux de détection mais aussi la cartographie du ganglion sentinelle. Les premiers travaux publiés dans le CE rapportent des taux de détection globale et bilatérale qui varient respectivement de 82 à 100 % et de 47 à 97 % [44, 45] (Tableau II).

Tableau II - Revue de la littérature sur la détection du GS utilisant le vert d'indocyanine (selon Plante et coll.)

	Nombre de patientes	Taux de détection globale n (%)	Taux de détection bilatérale n (%)	Taux de GS positifs n (%)
Rossi 2012 [46]	20	17/20 (85 %)	12/20 (60 %)	3/20 (15 %)
Rossi 2013 [47]	17	14/17 (82 %)	8/17 (47 %)	1/17 (18 %)
Holloway 2012 [48]	35	35/35 (100 %)	34/35 (97 %)	10/35 (29 %)
Sinno 2014 [49]	38	34/38 (89 %)	30/38 (79 %)	4/38 (11 %)
Jewell 2014 [44]	197	188/197 (95 %)	156/197 (79 %)	NR
Plante 2015 [45]	50	48/50 (96 %)	40/50 (88 %)	11/50 (22 %)
Total	357	335/357 (94 %)	284/357 (80 %)	31/153 (20 %)

CONCLUSION

À l'heure où la place de la lymphadénectomie dans la prise en charge des CE de stade précoce reste floue, la procédure du GS apparaît comme une bonne alternative avec un taux de faux négatifs faible et un taux de détection relativement élevé. Dans ce contexte, le développement de nouvelles techniques d'identification des GS (vert d'indocyanine) semble apporter un gain en termes de performance diagnostique. Cette technique semble être un bon outil pour mieux adapter les thérapeutiques adjuvantes, surtout dans le groupe de

patientes à risque intermédiaire de récurrence qui reste un groupe extrêmement hétérogène avec un potentiel de métastases ganglionnaires non négligeable. Elle permettrait probablement d'éviter les chirurgies en deux temps, qui représentent actuellement un réel problème auquel sont confrontés les praticiens au quotidien. Bien que cette technique apporte des résultats encourageants depuis de nombreuses années, son utilité clinique doit encore être démontrée à travers des essais randomisés.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136(5):E359-386.
- [2] Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR *et al.* Uterine neoplasms, version 1.2014. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2014; 12(2):248-280.
- [3] Querleu D, Planchamp F, Narducci F *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 2011; 21(5):945-950.
- [4] Colombo N, Creutzberg C, Amant F *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2016; 27(1):16-41.
- [5] Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P *et al.* Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br. J. Cancer* 2015 Mar 3;112(5):793-801.
- [6] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M *et al.* Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375(9721):1165-1172.
- [7] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F *et al.* Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100(23):1707-1716.
- [8] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC *et al.* Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373(9658):125-136.
- [9] Nout RA, Smit VTHBM, Putter H *et al.* Vaginal brachytherapy *versus* pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial.

Lancet 2010; 375(9717):816-823.

[10] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P *et al.* Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 2006; 95 Suppl 1:S105-143.

[11] Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E *et al.* A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br. J. Cancer* 2014. doi:10.1038/bjc.2014.237.

[12] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ *et al.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40(1):55-65.

[13] Selman TJ, Mann C, Zamora J *et al.* Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicales Can.* 2008; 178(7):855-862.

[14] Nugent EK, Bishop EA, Mathews CA *et al.* Do uterine risk factors or lymph node metastasis more significantly affect recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma? *Gynecol. Oncol.* 2012; 125(1):94-98.

[15] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447):67-73.

[16] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC *et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet* 2000; 355(9213):1404-1411.

[17] Ballester M, Dubernard G, Lécure F *et al.* Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011; 12(5):469-476.

[18] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN *et al.* Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60(8 Suppl):2035-2041.

[19] Kitchener HC. To stage or not to stage? That is the question: (with apologies to Shakespeare). *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 2010; 20(11 Suppl 2): S55-56.

[20] Baubil F, Querleu D. Prise en charge chirurgicale des ganglions dans le cancer de l'endomètre au stade I. *Imag. Femme* 2014; 24(3):122-128.

[21] Hicks ML, Piver MS, Poretz JL *et al.* Survival in patients with paraaortic lymph node metastases from endometrial adenocarcinoma clinically limited to the uterus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26(4):607-611.

[22] AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC *et al.* Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131(1):103-108.

[23] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Heal.* 2008; 8:8.

[24] Kang S, Yoo HJ, Hwang JH *et al.* Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123(3):522-527.

[25] Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N *et al.* Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol. Oncol.* 2009; 113(2):163-169.

[26] Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A *et al.* The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(2):714-718.

[27] Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD *et al.* Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol. Oncol.* 1995; 56(1):29-33.

[28] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA *et al.* Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109(1):11-18.

[29] May K, Bryant A, Dickinson HO *et al.* Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (1):CD007585.

- [30] Cartron G, Leblanc E, Ferron G *et al.* [Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients]. *Gynécologie Obstétrique Fertilité*. 2005; 33(5):304-314.
- [31] Scribner DR, Walker JL, Johnson GA *et al.* Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection: analysis of the first 100 cases. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82(3):498-503.
- [32] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM *et al.* Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 27(32):5331-5336.
- [33] Boosz A, Haeberle L, Renner SP *et al.* Comparison of reoperation rates, perioperative outcomes in women with endometrial cancer when the standard of care shifts from open surgery to laparoscopy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290(6):1215-1220.
- [34] Ghezzi F, Uccella S, Cromi A *et al.* Lymphoceles, lymphorrhoea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(1):259-267.
- [35] Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167(5):1225-1230.
- [36] Shaw E. Looking through the retro-spectroscope in the era of evidence-based medicine. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997; 15(4):1289-1290.
- [37] Mára M, Fanta M, Sláma J *et al.* [Laparoscopic lymph-node dissection in gynecological surgery]. *Ceská Gynekol. Česká Lékařská Společnost J Ev Purkyne* 2012; 77(4):320-326.
- [38] Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P *et al.* Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J. Urol.* 1993; 149(2):322-325.
- [39] Ballester M, Koskas M, Coutant C *et al.* Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer* 2010; 10:465.
- [40] Burke TW, Levenback C, Tornos C *et al.* Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62(2):169-173.
- [41] Holub Z, Kliment L, Lukáč J, Voráček J. Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22(2):118-121.
- [42] Delpech Y, Cortez A, Coutant C *et al.* The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2007; 18(11):1799-1803.
- [43] Yabushita H, Shimazu M, Yamada H *et al.* Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80(2):139-144.
- [44] Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR *et al.* Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133(2):274-277.
- [45] Plante M, Touhami O, Trinh X-B *et al.* Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2015; 137(3):443-447.
- [46] Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124(1):78-82.
- [47] Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical *versus* hysteroscopic injection. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 2013; 23(9):1704-1711.
- [48] Holloway RW, Bravo RAM, Rakowski JA *et al.* Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126(1):25-29.
- [49] Sinno AK, Fader AN, Roche KL *et al.* A comparison of colorimetric *versus* fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134(2):281-286.

Réparation prénatale des myéломéningocèles

J.M. JOUANNIC¹ *, S. FRISZER¹, F. DHOMBRES¹, F. DI ROCCO⁶,
A. RIGOUZZO², C. GAREL³, L. GUILBAUD¹, V. FORIN⁴,
M.L. MOUTARD⁵, M. ZERAH⁶
(Paris)

Mots clés : chirurgie fœtale, myéломéningocèle, diagnostic prénatal

INTRODUCTION

La myéломéningocèle (MMC) représente une extériorisation à la peau de la moelle et des racines par défaut de fermeture du tube neural. Il s'agit de l'une des malformations du système nerveux central la plus fréquente, avec une incidence de 1/500 à 1/2 000 naissances

1. Hôpital Armand Trousseau - AP-HP - Service de médecine fœtale -
Université Pierre et Marie Curie - 26 avenue du Dr Arnold Netter - 75012 Paris
2. Hôpital Armand Trousseau - Département d'anesthésie-réanimation
3. Hôpital Armand Trousseau - Service de radiopédiatrie
4. Hôpital Armand Trousseau - Unité de rééducation fonctionnelle pédiatrique
5. Hôpital Armand Trousseau - Service de neuropédiatrie
6. Hôpital Necker - AP-HP - Service de neuro-chirurgie - Université Paris Descartes -
149 rue de Sèvres - 75015 Paris

* Correspondance : Jean-marie.jouannic@aphp.fr

selon les zones géographiques [1]. Elle est associée à une ouverture anormale des arcs postérieurs vertébraux (spina bifida), avec une localisation le plus souvent lombo-sacrée [2]. Le taux de dépistage de cette anomalie par échographie prénatale est en France supérieur à 90 % [3]. Compte tenu du handicap lourd associé à cette malformation, une grande majorité des couples en France optent pour l'interruption médicale de la grossesse (IMG) après information prénatale.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

En l'absence d'intervention prénatale, les enfants bénéficient le plus souvent dans les 48 premières heures de vie d'une réparation qui consiste en un recouvrement de la moelle par la dure-mère et une fermeture cutanée. Cette intervention est sans effet sur les séquelles, et les anomalies observées sont donc « fixées » à la naissance. Cette intervention n'a en effet pas d'effet bénéfique sur la moelle mais elle permet de limiter le risque infectieux (méningite) immédiat et de limiter le sur-handicap secondaire.

Les conséquences de cette malformation sont multiples ; 85 % des enfants avec une MMC présentent une hydrocéphalie à la naissance ou en développent une dans les premiers mois de vie [4, 5]. Dans ce cas, une dérivation ventriculo-péritonéale est souvent nécessaire (85 à 98 % des cas) et 46 % développeront une complication dans la première année suivant la pose d'une dérivation (obstruction ou infection), pouvant nécessiter une révision du shunt [6, 8].

Une malformation d'Arnold-Chiari de type II (correspondant à une ptose de la partie inférieure du cervelet et du tronc cérébral dans le canal cervical au travers du foramen magnum) est présente chez plus de 90 % des nouveau-nés. Elle représente la première cause de décès et est responsable en partie des anomalies de développement observées chez ces enfants [8]. Environ 70 % des patients ont un $QI > 80$ mais seulement la moitié des patients est capable de vivre de manière autonome [9, 11].

Les autres atteintes concernent la fonction motrice, avec un degré variable selon le niveau lésionnel [12]. À l'âge adulte, 34 % des patients marchent de façon indépendante, 22 % marchent avec aide, 8 % se déplacent en fauteuil de façon non exclusive et 36 % se déplacent exclusivement en fauteuil [13]. Enfin, ces enfants présentent des troubles sphinctériens. Les troubles urodynamiques sont à type d'anomalies du remplissage et surtout de la vidange vésicale : 25 % de

vidange synergique, 50 % de dyssynergie détruso-sphinctérienne, et 25 % d'activité sphinctérienne nulle [13, 14]. Dans une étude rétrospective sur des sujets de 15 à 25 ans, la continence urinaire « sociale » est obtenue dans 75 % des cas [15]. Dans la même population, la continence anale est obtenue dans 83 % des cas, spontanément pour certains (27 %), avec l'aide de régimes, de laxatifs et/ou de manœuvres de vidange rectale pour les autres (56 %).

II. RATIONNEL POUR LA RÉPARATION PRÉNATALE DES MYÉLOMÉNINGOCÈLES

L'histoire naturelle de cette malformation, avec une séquence aggravative tout au long de la grossesse, est connue. Les structures nerveuses extériorisées (moelle et racines nerveuses) sont exposées *in utero* à des traumatismes chimiques et mécaniques. Les lésions constituées tout au long de la gestation sont irréversibles et sont responsables d'un tableau de paralysie des membres inférieurs et de troubles du contrôle des sphincters [16]. De plus, la fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR) à partir de la malformation conduit à des modifications des structures cérébrales telles que l'engagement du cervelet au niveau cérébral, réalisant l'anomalie d'Arnold-Chiari de type II qui est présente chez la majorité des nouveau-nés, des phénomènes de déformation du tronc cérébral, et l'apparition d'une hydrocéphalie secondaire à un obstacle à la libre circulation du LCR au niveau cérébral [16]. De manière intéressante, les répercussions de cette fuite de LCR au niveau du défaut sont déjà responsables de modifications mineures des structures cérébrales de la fosse postérieure dès la fin du premier trimestre et peuvent être mises en évidence par échographie [17, 18].

Une réparation chirurgicale de cette malformation chez le fœtus est susceptible de modifier cette séquence aggravatrice prénatale. Il a pu être démontré, à partir d'un modèle expérimental chez le fœtus de brebis, qu'un recouvrement ou une réparation par chirurgie conventionnelle à utérus ouvert de ce défaut permettait de réduire l'incidence et la gravité, à la fois de la malformation de Arnold-Chiari et de l'hydrocéphalie associée [19]. La première intervention de réparation prénatale d'une MMC chez le fœtus humain a eu lieu en 1997. Par la suite, environ 200 fœtus ont eu une réparation prénatale jusqu'en 2003, avant la mise en place de l'essai randomisé américain MOM trial.

Le MOM trial (*Management of Myelomeningocele*) est un essai randomisé comparant la chirurgie *in utero* à la chirurgie postnatale qui a débuté en 2003 [7]. La chirurgie de réparation prénatale été organisée dans 3 centres référents américains recrutant ainsi tous les cas du pays. Les critères d'inclusion étaient : une grossesse singleton, une myélo-méningocèle avec un niveau supérieur compris entre T1 et S1, la présence d'une hernie cérébelleuse, un âge gestationnel compris entre 19 et 25^{+6j} SA au moment de la randomisation, un caryotype fœtal normal et un âge maternel supérieur à 18 ans. Suivant l'inclusion, les patientes étaient randomisées en deux groupes : groupe à prise en charge conventionnelle avec chirurgie postnatale et groupe réparation prénatale avant 26 SA.

La chirurgie prénatale était réalisée sous anesthésie générale maternelle. Une laparotomie segmentaire transversale était réalisée permettant l'extériorisation de l'utérus gravide. Une hystérotomie était pratiquée en dehors de toute zone d'insertion placentaire de manière à exposer la MMC. La réparation était alors réalisée suivant une technique comparable à celle utilisée en postnatal. La patiente bénéficiait par ailleurs d'un traitement tocolytique en période péri-opératoire et la naissance était programmée pour le groupe chirurgie fœtale à 37 SA par césarienne.

L'essai a été arrêté en cours d'étude (après recrutement de 183 fœtus sur les 200 prévus) devant l'efficacité de la chirurgie prénatale.

Le premier critère principal de jugement était une valeur composite basée sur la survenue d'une mort *in utero* ou un décès néonatal et la nécessité de mise en place d'un shunt ventriculo-péritonéal dans les 12 premiers mois de vie. Les résultats montrent une valeur de 68 % dans le groupe chirurgie *in utero* versus 98 % dans le groupe chirurgie postnatale, avec nécessité de pose d'un shunt respectivement dans 40 % et 82 % des cas. Il existait une réduction significative de la survenue d'une hydrocéphalie postnatale nécessitant la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Le deuxième critère principal de jugement de cette étude était l'évaluation des fonctions mentales et motrices à 30 mois de vie. Le score était significativement meilleur dans le groupe chirurgie *in utero* par rapport à l'autre groupe ($p = 0,007$). En particulier, on observait une plus grande proportion dans le groupe chirurgie prénatale d'enfants qui présentaient un niveau de déficit inférieur de deux niveaux par rapport à celui attendu, en fonction du niveau anatomique du défaut. Enfin, la proportion d'enfants avec marche acquise sans aide orthopédique était significativement plus grande dans le groupe chirurgie prénatale.

Les complications de la chirurgie fœtale ont été un terme moyen à la naissance de 34 SA (*versus* 37 SA dans le groupe sans intervention prénatale) et une naissance avant 30 SA a été observée dans 10 % des cas du groupe chirurgie prénatale. Cette prématurité a été à l'origine d'un taux plus important de détresse respiratoire néonatale dans le groupe chirurgie prénatale. Par ailleurs, 46 % des grossesses ont été marquées par une rupture prématurée des membranes et 21 % par la survenue d'un oligoamnios.

Au plan maternel, 6 % des interventions ont été compliquées par la survenue d'un œdème aigu du poumon d'évolution favorable sous traitement médical. L'autre complication importante a été représentée par l'existence d'une déhiscence de la cicatrice utérine : dans 25 % cas, la cicatrice était très fine lors de la césarienne, dans 9 % une zone de déhiscence a été observée, et dans un cas une rupture complète a été observée sans retentissement clinique maternel ou fœtal.

III. ÉTUDE PRIUM (PROGRAMME DE RÉPARATION *IN UTERO* DES MYÉLOMÉNINGOCÈLES)

À partir des années 2000, nous avons observé une augmentation du nombre de cas pour lesquels les parents souhaitent poursuivre la grossesse après un diagnostic prénatal de MMC. Dans la période 2005-2010, 45 nouveau-nés ont été pris en charge en Île-de-France après la naissance, parmi lesquels 38 cas avaient été diagnostiqués en période prénatale et pour lesquels les couples avaient souhaité la poursuite de la grossesse. Cette donnée, associée aux résultats de l'étude randomisée MOM, nous a conduit à mettre en place l'étude PRIUM afin d'introduire cette technique en France et de la proposer aux couples ne souhaitant pas recourir à une IMG après diagnostic prénatal de MMC (*ClinicalTrials* : NTC01983345).

L'étude PRIUM consiste à proposer la réparation prénatale à une série préliminaire de 10 cas de myéломéningocèle au 2^e trimestre, sur une période de 4 ans, avec évaluation objective du devenir de ces enfants en période périnatale et jusqu'à l'âge de 3 ans.

Suivant le protocole de l'étude, dans les cas où une patiente ou un couple n'ont pas choisi la réalisation d'une IMG après un diagnostic prénatal de myéломéningocèle, une information complémentaire concernant la possibilité d'une chirurgie fœtale de réparation est donnée. Après information pronostique délivrée par le centre

pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDP) ayant pris en charge le cas, une proposition de consultation pluridisciplinaire à l'hôpital Trousseau est proposée. Au cours de cette consultation, une échographie de référence est systématiquement réalisée et il est ensuite discuté avec le couple la possibilité d'une réparation chirurgicale prénatale de cette anomalie, permettant une possible amélioration du développement et du handicap moteur des membres inférieurs, sans certitude d'effet bénéfique. Cette réparation pourra être associée à des complications materno-fœtales décrites dans l'essai randomisé américain [7] après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. À l'issue de cette information sur les modalités de réalisation de la chirurgie de réparation *in utero*, un délai de réflexion de 7 jours est systématiquement proposé aux couples.

III.a. Critères d'inclusion

- patiente majeure, bénéficiant d'une prise en charge par l'assurance maladie, parlant et comprenant le français ;
- inclusion avant 25 SA^{+6j} ;
- grossesse unique ;
- myéloméningocèle avec niveau supérieur du défaut compris entre S1 et T1 ;
- placenta non bas inséré ou non recouvrant ;
- anomalie isolée à l'échographie de référence.

III.b. Critères de non-inclusion

- patiente mineure ;
- patiente étrangère ne comprenant pas le français ;
- grossesse multiple ;
- placenta bas inséré ou recouvrant ;
- malformation fœtale associée sans rapport avec l'existence de la myéloméningocèle (l'existence d'une malposition d'un ou des deux pieds ne représente pas un critère d'exclusion). Les anomalies cérébrales communément associées à une myéloméningocèle (anomalie de Arnold-Chiari, ventriculomégalie, anomalie de la biométrie céphalique) ne représentent pas un critère d'exclusion ;
- risque accru d'accouchement prématuré : antécédent d'accouchement prématuré avant 37 SA, longueur cervicale < 26 mm avant 26 SA ;

- métrorragies actives entre 20 et 26 SA ;
- obésité maternelle avec indice de masse corporelle (IMC) > 35 ;
- antécédent de chirurgie utérine intéressant la face antérieure de l'utérus ;
- contre-indication maternelle à la chirurgie ou à l'anesthésie générale.

III.c. Chirurgie fœtale de réparation

La chirurgie fœtale de réparation est réalisée avant 26 SA sous anesthésie générale maternelle. Un cathéter de péridurale est par ailleurs mis en place, permettant d'assurer une parfaite analgésie maternelle dans les 48 premières heures suivant l'intervention. Celle-ci est réalisée sous couverture antibiotique et comporte un protocole de tocolyse spécifique [20].

L'équipe chirurgicale comprend deux obstétriciens et deux neurochirurgiens. Il est pratiqué un abord selon Pfannenstiel puis une ouverture de la cavité péritonéale permettant d'extérioriser l'utérus gravide. Les limites de l'insertion placentaire et la position fœtale sont repérées par échographie (*Voluson Expert, GE*), puis on réalise une hystérotomie sur environ 5-6 cm. Après une suture des berges de l'hystérotomie, le dos fœtal est exposé. On assure un monitoring échographique du cœur fœtal tout au long de la procédure. On réalise ensuite un complément d'anesthésie fœtale et une curarisation.

La réparation de la myéломéningocèle est réalisée sous magnification optique. On réalise une dissection progressive de la plaque, puis un refoulement de la myéломéningocèle dans le canal rachidien. La dure-mère est repérée puis libérée de proche en proche avant d'en assurer la fermeture au PDS 6/0. En cas d'impossibilité de fermeture directe, une plastie d'agrandissement est réalisée pour assurer une bonne étanchéité. On termine le temps neuro-chirurgical par une fermeture cutanée par un surjet au monofilament 6/0.

On procède ensuite à une hystérographie en 2 plans avec instillation d'un volume adapté (environ 200 à 300 ml) de solution Ringer Lactate à 37 ° pour restaurer un volume normal de liquide amniotique.

III.d. Surveillance de la grossesse et organisation de la naissance

La surveillance postopératoire est assurée au sein de l'unité de surveillance continue pendant les 48 premières heures, puis en secteur d'hospitalisation conventionnelle pendant 4 à 8 jours. La surveillance est ensuite assurée par la visite hebdomadaire d'une sage-femme. Une échographie fœtale est réalisée toutes les 2 semaines avec suivi des biométries, de la ventriculomégalie et de l'anomalie de Arnold-Chiari. La naissance est programmée vers 37 SA par césarienne. Le suivi de l'enfant est alors comparable à celui mis en place en cas de réparation postnatale et est assuré par une équipe pluridisciplinaire de neurochirurgiens, neuropédiatres et pédiatres spécialistes de médecine physique et de réadaptation.

III.e. Résultats préliminaires

Au 1^{er} septembre 2016, parmi les 28 cas potentiellement éligibles pour une inclusion, le choix final de la patiente a été : la réalisation d'une IMG dans 16 cas, la poursuite de la grossesse sans réparation prénatale avec une chirurgie néonatale dans 7 cas et la réalisation d'une chirurgie fœtale de réparation dans 5 cas.

Pour les 5 cas où une chirurgie fœtale a été pratiquée, le terme moyen lors de la réparation était de 24^{+2} SA (21^{+1} SA- 25^{+6} SA). La durée moyenne de l'intervention a été de 2 heures 10 minutes. Deux patientes ont présenté une rupture prématurée des membranes à 30^{+1} SA et 30^{+5} SA avec une prolongation de grossesse de 22 jours et 5 jours respectivement. Au total, le terme moyen de naissance était de 34 SA (31^{+3} SA-36 SA) avec un poids moyen de naissance de 2 018 g (1 855 g-2 350 g). Tous les enfants présentaient un score d'Apgar de 10 à 5 minutes et dans aucun cas un transfert en réanimation ou en unité de soins intensifs n'a été nécessaire.

Le suivi neurologique spécialisé des enfants à 3, 6 et 12 mois a permis de mettre en évidence un niveau lésionnel sensitivo-moteur un à deux étages plus haut que le niveau évalué par l'imagerie prénatale. Tous les enfants présentent néanmoins une vessie et un côlon neurologique.

IV. DISCUSSION

La mise en place de l'étude PRIUM a permis de confirmer que cette offre de soins en France était justifiée par l'existence d'une demande de certains couples d'une poursuite de la grossesse en souhaitant pouvoir bénéficier de cette prise en charge après un diagnostic prénatal de myéломéningocèle lombo-sacrée. Nous avons globalement observé que cette demande concernait environ 14 % des couples potentiellement éligibles à une chirurgie fœtale de réparation qui, après un premier temps d'information sur le pronostic de la malformation, n'avaient pas opté pour la réalisation d'une interruption médicale de la grossesse.

Le taux de dépistage prénatal des myéломéningocèles est actuellement supérieur à 90 % en France [3]. Une fois le diagnostic posé, l'immense majorité des couples optent pour la réalisation d'une IMG. On estime cependant qu'environ 50 à 60 cas de myéломéningocèles fœtales conduisent à la naissance d'un enfant vivant après un diagnostic prénatal. Cette donnée a représenté pour notre équipe un argument important pour décider d'introduire la technique de réparation prénatale des myéломéningocèles fœtales en France. En effet, les résultats de l'étude pionnière américaine ont établi un bénéfice de la chirurgie fœtale de réparation des myéломéningocèles. Cette étude randomisée a ainsi démontré une réduction de moitié de la nécessité de la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale avant l'âge d'un an (40 % *versus* 80 %) dans le groupe chirurgie fœtale [7]. Par ailleurs, il existait un meilleur score évaluant les fonctions mentales et motrices dans le groupe chirurgie fœtale à l'âge de 30 mois. La morbidité materno-fœtale de cette intervention doit cependant être prise en compte. L'intervention est associée à un risque de prématurité, de fragilité de la cicatrice d'hystérotomie (30 % de déhiscence lors de la réalisation de la césarienne). Cette intervention impose également la réalisation d'une césarienne pour la grossesse en cours et les suivantes.

À ce stade, nous n'avons pas observé de complications maternelles dans les suites de la chirurgie fœtale. Cet élément est bien sûr capital dans une situation où les risques maternels potentiels doivent être mis en balance avec les bénéfices attendus pour le fœtus. Sur le plan fœtal, nous avons observé une amélioration, voire une correction complète de l'anomalie d'Arnold-Chiari II, dans les 15 jours suivant la réparation fœtale. Cette donnée confirme ainsi l'un des bénéfices immédiats les plus évidents de cette intervention et correspondant à un effet de protection des structures cérébrales en développement. Il est bien

entendu prématuré de détailler l'effet de cette chirurgie sur le développement ultérieur des enfants et sur les fonctions motrices de leurs membres inférieurs, ou encore sur l'impact sur leur fonction sphinctérienne. Il sera cependant indispensable dans le futur de procéder à cette évaluation à court et moyen terme.

Parmi les 28 couples qui ont été pris en charge dans le cadre de l'étude PRIUM et qui étaient éligibles à une chirurgie fœtale de réparation, 23 n'ont pas souhaité recourir à la chirurgie fœtale. Il est intéressant de noter que nous avons observé dans ce groupe un nombre majoritaire de couples (57 %) qui ont finalement opté pour la réalisation d'une IMG. Cet élément est important car il répond à nos interrogations initiales concernant l'autonomie décisionnelle des patientes dans un tel contexte. Pour les patientes n'ayant pas souhaité la chirurgie fœtale et ayant opté pour la prise en charge conventionnelle (25 %), les risques materno-fœtaux en lien avec cette intervention ont expliqué ce choix. Une nouvelle fois, cette observation a pour nous une importance, car elle pourrait illustrer une relative autonomie décisionnelle des patientes suivant une information loyale et éclairée autour de cette prise en charge.

L'analyse préliminaire des 30 premiers mois de l'étude nous laisse penser qu'un recours à une chirurgie fœtale de réparation pourrait actuellement concerner 7 à 10 couples par an en France. Il sera cependant intéressant de suivre l'évolution de ces chiffres dans le futur, afin de permettre une adaptation des ressources médico-chirurgicales dans ce contexte très spécialisé de la chirurgie fœtale, qui engage une expertise de neuro-imagerie, de neuro-chirurgie, de chirurgie fœtale et d'anesthésie.

La mise en place de l'étude PRIUM a enfin conduit à un résultat qui n'était pas attendu. En effet, suivant notre protocole, l'analyse anatomique des cas par un échographiste de référence en neuro-imagerie périnatale a permis de redresser le diagnostic du type de dysraphisme dans 6 cas. Il a été diagnostiqué dans 5 cas une entité qui n'avait jusqu'alors été que très peu décrite dans la littérature en prénatal et correspondant à un « *limited dorsal myeloschisis* », qui présente des caractéristiques propres [22]. Dans ce type de dysraphisme fermé, le pronostic est totalement différent puisqu'après une prise en charge neuro-chirurgicale postnatale adaptée, le pronostic neurologique de ces enfants est excellent. Cette observation illustre la nécessité d'une analyse échographique rigoureuse de l'anatomie du défaut face à une lésion évocatrice de MMC. Suivant notre expérience, il apparaît que lorsqu'un défaut lombo-sacré est mis en évidence sans que les anomalies cérébrales caractéristiques des MMC soient observées (en particulier en cas d'absence d'anomalie d'Arnold-Chiari II ou

d'aplatissement des os frontaux), le diagnostic de MMC doit être reconsidéré et une description précise de la lésion à l'étage lombo-sacré doit être réalisée par un échographiste référent.

La place de la chirurgie fœtale dans la prise en charge périnatale des MMC nécessitera une évaluation à plus long terme du devenir des enfants. Les résultats de l'essai américain ont été récemment minorés par la publication d'une méta-analyse qui a établi que les données actuellement disponibles étaient insuffisantes pour conclure à un bénéfice indiscutable de la chirurgie fœtale [21]. Il faut cependant noter que cette méta-analyse n'a finalement retenu que les résultats de la série américaine, en mettant l'accent sur un manque de puissance de cette dernière pour l'étude de certaines données concernant le devenir des enfants. Dans tous les cas, il sera très important d'étudier le devenir à moyen et long terme des enfants inclus dans l'essai américain.

L'étude PRIUM a permis d'offrir la possibilité de réaliser une chirurgie fœtale de réparation prénatale des MMC pour les couples ne souhaitant pas d'IMG. Il sera essentiel dans le futur d'étudier le devenir, à moyen et long terme, à la fois des mères et des fœtus opérés. Parallèlement, notre équipe poursuit le développement de techniques chirurgicales mini-invasives visant à réduire les risques materno-fœtaux notamment liés à la double hystérotomie. Actuellement, les résultats obtenus sont inférieurs à ceux observés dans la réparation « à ciel ouvert », notamment en raison d'un taux très important de rupture prématurée des membranes (risque jusqu'à deux fois supérieur à la réparation classique) et de nécessité de réintervention postnatale.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Bibliographie

[1] Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D *et al.* Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jan;25(1):6-11.

[2] Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2004 nov 20;364(9448):1885-95.

[3] De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A,

- Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. [Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Feb;34(1 Pt 1):8-16.
- [4] Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, *et al*. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999 nov 17;282(19):1819-25.
- [5] Dias MS, McLone DG. Hydrocephalus in the child with dysraphism. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1993 oct;4(4):715-26.
- [6] McLone DG. Results of treatment of children born with a myelomeningocele. *ClinNeurosurg*. 1983;30:407-12.
- [7] Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, *et al*. A randomized trial of prenatal *versus* postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.* 2011 Mar 17;364(11):993-1004.
- [8] Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst*. 1996 dec;12(12):748-54.
- [9] Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract*. 2003 Aug;53(493):632-6.
- [10] Hunt GM. Open spina bifida: outcome for a complete cohort treated unselectively and followed into adulthood. *Dev Med Child Neurol*. 1990 Feb;32(2):108-18.
- [11] Gressens P, Collin P, Lebarbier P, Husson I, Penneçot G, Blot P, *et al*. Le diagnostic prénatal et le devenir des patients atteints de spina bifida. *Archives de Pédiatrie*. 1998 sept;5(9):1004-8.
- [12] Coniglio SJ, Anderson SM, Ferguson JE 2nd. Functional motor outcome in children with myelomeningocele: correlation with anatomic level on prenatal ultrasound. *Dev Med Child Neurol*. 1996 Aug;38(8):675-80.
- [13] McDonnell GV, McCann JP. Issues of medical management in adults with spina bifida. *Childs Nerv Syst*. 2000 Apr;16(4):222-7.
- [14] Holmes NM, Nguyen HT, Harrison MR, Farmer DL, Baskin LS. Fetal intervention for myelomeningocele: effect on postnatal bladder function. *The Journal of Urology*. 2001; 166(6):2383-6.
- [15] Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, Farquharson DF, Irwin B, Irvine B, *et al*. Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction. *Fetal. Diagn. Ther.* 1996 Jun;11(3):159-68.
- [16] Adzick NS. Fetalmyleomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *SeminFetal Neonatal Med*. 2010 Feb;15(1):9-14.
- [17] Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011 Jan;31(1):103-6.
- [18] Mangione R, Lelong N, Fontanges M, Amat S, Rosenblatt J, Khoshnood B, Jouannic JM. Visualization of intracranial translucency at the 11-13-week scan is improved after specific training. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Dec;38(6):635-9. Epub 2011 Nov 22.
- [19] Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Hoffman KM, Harrison MR, *et al*. Creation of myelomeningocele *in utero*: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J. Pediatr. Surg.* 1995 Jul;30(7):1028-1032; discussion 1032-1033.
- [20] Friszer S, Dhombres F, Di Rocco F, Rigouzzo A, Garel C, Guilbaud L, Forin V, Moutard ML, Zerah M, Jouannic JM. [Preliminary results from the French study on prenatal repair for fetal myelomeningoceles (the PRIUM study)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Sep;45(7):738-44.
- [21] Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal *versus* postnatal repair procedures for spina bifida for improving infant and maternal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 28;10:CD008825. doi: 10.1002/14651858.CD008825.pub2.
- [22] Friszer S, Dhombres F, Morel B, Zerah M, Jouannic JM, Garel C. Limited Dorsal Myeloschisis: A Diagnostic Pitfall in the Prenatal Ultrasound of Fetal Dysraphism. *Fetal Diagn Ther.* 2016 May 5. Sous presse.

Cerclage à chaud ou de sauvetage

D. RIETHMULLER*, N. MOTTET, A. BOURTEMBOURG, R. RAMANAH
(Besançon)

Résumé

Le cerclage « à chaud », en urgence ou de sauvetage, du col de l'utérus est une procédure thérapeutique de sauvetage visant à prolonger la grossesse chez les gestantes présentant des modifications majeures du col utérin, associées ou non à une protrusion des membranes fœtales au cours du 2^e trimestre. Ces modifications peuvent être identifiées cliniquement (toucher vaginal, au spéculum) ou par échographie, chez des femmes symptomatiques ou non (saignements vaginaux, contractions utérines ou sensation de pesanteur pelvienne).

L'efficacité et l'innocuité de cette procédure font l'objet de controverses et aucune étude randomisée solide n'est disponible. Toutefois, la pratique d'un cerclage « à chaud » est encouragée au 2^e trimestre en cas de modification majeure du col, en présence ou non de protrusion de la poche des eaux, mais en l'absence de rupture prématurée de membranes ou de chorioamniotite. L'association à une tocolyse et une antibiothérapie est à discuter au cas par cas et il n'y a pas d'argument pour respecter un délai d'expectative avant d'envisager le cerclage de sauvetage.

CHRU de Besançon - Pôle mère-femme - 3 boulevard Fleming - 25000 Besançon

* Correspondance : didier.riethmuller@univ-fcomte.fr

Mots clés : menace d'accouchement prématuré, cerclage, urgence, sauvetage, protrusion des membranes

INTRODUCTION

Le cerclage du col utérin constitue un des moyens permettant de lutter contre l'insuffisance cervicale. Celle-ci est définie par l'incapacité du col à retenir le fœtus *in utero* jusqu'au terme, en raison d'une faiblesse anatomique (traumatique, iatrogène ou congénitale) ou fonctionnelle. L'insuffisance cervicale touche 0,5 % des femmes enceintes, est responsable de 15 à 25 % des pertes fœtales du second trimestre [1, 2] et est une cause majeure d'accouchement prématuré (OR = 4,3 (2,7-6,8)) [3]. Elle est caractérisée par une dilatation souvent non douloureuse et un effacement du col utérin, habituellement au second trimestre de la grossesse, évoluant vers une rupture prématurée des membranes (RPM) puis une expulsion rapide du fœtus.

Il existe quatre types de cerclage : prophylactique, thérapeutique, cervico-isthmique et le cerclage en urgence ou « à chaud ». Les indications des trois premiers types de cerclage sont très dépendantes des antécédents obstétricaux [4-9] ; pour notre part, nous allons ici traiter du cerclage à chaud ou encore dénommé cerclage de sauvetage.

I. INDICATIONS

La principale indication du cerclage à chaud est la menace d'avortement spontané tardif ou d'accouchement prématuré sévère au cours d'une grossesse simple chez une patiente sans antécédents obstétricaux [10] ou n'ayant pas bénéficié préalablement d'un cerclage prophylactique ou thérapeutique. Il est ainsi proposé aux patientes se présentant avec un col effacé et/ou dilaté, associé ou non à une protrusion des membranes au niveau ou au-delà de l'orifice externe, au cours du second trimestre de grossesse.

En ce qui concerne les cerclages de sauvetage sur grossesses gémellaires, peu de données sont disponibles (7 grossesses gémellaires dans l'étude randomisée d'Althuisius en 2003 [11] et 11 dans la cohorte rétrospective de Gupta en 2010 [12]), ce qui rend toute conclusion peu fiable.

Une autre indication a été décrite par Salomon *et al.* en 2008. Il s'agit des grossesses gémellaires monochoriales avec syndrome transfuseur-transfusé diagnostiqué avant 26 semaines d'aménorrhée (SA) et qui présentaient un col raccourci en dessous de 15 mm [13]. Le cerclage était alors réalisé dans le même temps que la coagulation au laser par fœtoscopie, et permettait de prolonger la grossesse et d'améliorer les résultats périnataux.

Les contre-indications du cerclage sont le travail actif, le saignement d'origine endo-utérine inexpliqué et la présence de marqueurs évidents d'infection [14].

II. TECHNIQUES

Les deux types de cerclages réalisés en urgence sont le cerclage de McDonald, secondairement modifié par Hervet, et le cerclage de Shirodkar.

La technique de Shirodkar a été décrite en 1955 [15] et utilisait, à l'origine, une bandelette de *fascia lata* de la patiente. On réalise une incision cervicale antérieure transversale permettant le refoulement vésical, puis une incision cervicale postérieure permettant le refoulement du fascia recto-vaginal vers le bas, ces dissections ayant pour but de rester au plus près de l'orifice cervical interne. Une fois la dissection réalisée, les deux bandelettes de *fascia lata* précédemment disséquées sont passées puis nouées, et enfin les incisions cervicales suturées. Actuellement, le *fascia lata* est remplacé par une bandelette synthétique, ce qui rend le cerclage définitif et impose un accouchement par césarienne [14].

La technique de McDonald a été décrite en 1957 [16] et ne nécessite aucune dissection paracervicale. Elle consiste en un faufilage du col par un fil non résorbable ; l'entrée de l'aiguille se fait à la face antérieure du col, à la jonction exocol-vagin rugueux, puis le cerclage du col est fait en cinq ou six prises en piquant profondément sans atteindre le canal cervical. Le nœud est ensuite placé à 12 heures, en laissant les chefs assez longs. La variante de Hervet utilise un trajet strictement sous-muqueux du fil de cerclage, au lieu d'un trajet profond. Il est également possible de placer deux sutures parallèles distantes de 1 cm [14].

Plusieurs études comparant ces deux types de cerclages n'ont pas retrouvé de différence en termes de pronostic périnatal malgré une

position plus haute du cerclage, une augmentation plus importante de la longueur cervicale et une réduction plus marquée de la profondeur du funnel avec la technique de Shirodkar [1, 17, 18]. Le cerclage de McDonald est le plus couramment pratiqué en raison de sa simplicité, de sa facilité d'apprentissage et de sa bonne efficacité.

Un délai d'expectative de 48 heures entre le diagnostic et le geste chirurgical a été recommandé par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2002 afin d'éliminer les chorioamniotites et les mises en travail [19]. Cependant, Delabaere *et al.* en 2011 ne retrouvaient pas d'amélioration du devenir périnatal après 48 heures d'expectative, en l'absence de contractions utérines ou de syndrome inflammatoire à l'admission [20].

Cette intervention chirurgicale peut être réalisée sous anesthésie générale ou loco-régionale. La patiente est installée en position de Trendelenburg. Lorsqu'il existe une protrusion des membranes, elle est généralement réduite par un ballonnet gonflé (de sonde Folley par exemple) [21, 22] ; certains auteurs ont également décrit le remplissage vésical [23] ou l'amnio-réduction, permettant dans le même temps une analyse bactériologique du liquide amniotique [24].

Les mesures associées au cerclage ne sont pas clairement définies dans la littérature. Le repos au lit est en général recommandé pendant quelques jours après l'intervention, avant un retour à domicile. De plus, une tocolyse est habituellement utilisée en postopératoire. D'autre part, l'intervention peut être encadrée par une antibioprophylaxie secondairement adaptée à un éventuel germe retrouvé sur les prélèvements bactériologiques.

L'ablation du cerclage est réalisée au mieux à 37 SA ou lors de la mise en travail ou de l'apparition de complication [14].

III. RÉSULTATS

Plusieurs études rétrospectives ont comparé le cerclage à chaud à l'attitude expectative (repos au lit et traitement médical) [25-29] ; 2 études prospectives non randomisées de faibles effectifs (37 et 47 patientes) [30, 31] et un essai randomisé sur 23 patientes réalisé par Althuisius en 2003 [11]. Ces études mettent en évidence une nette différence entre les grossesses traitées par l'expectative et celles ayant bénéficié d'un cerclage à chaud. En effet, pour les attitudes expectatives, la prolongation de la grossesse (délai entre l'inclusion et

l'accouchement) variait de 1 à 3 semaines, avec un terme moyen d'accouchement de 23 à 26 SA, 90 % d'accouchements prématurés avant 34 SA et une survie néonatale d'environ 25 à 50 %. En ce qui concerne les cerclages à chaud, le devenir des grossesses semblait plus favorable avec une prolongation de la grossesse (délai entre le cerclage et l'accouchement) de 7 à 12 semaines, un terme moyen d'accouchement de 28 à 33 SA, un taux d'accouchements prématurés avant 34 SA de 50 % et une survie néonatale de 60 à 96 %.

Toutefois, si Cockwell et Smith en 2005 concluaient que le cerclage en urgence pouvait augmenter significativement la prolongation de la grossesse et les chances de survie, il pouvait aussi augmenter le risque de prolonger une grossesse jusqu'au terme de préviabilité ou de prématurité extrême [32].

III.a. Séries descriptives

Plusieurs séries ont évalué les résultats du cerclage « à chaud » au cours du 2^e trimestre de la grossesse. Lipitz *et al.* en 1996 [33], dans une étude descriptive rétrospective, ont inclus 32 grossesses monofœtales. Il s'agissait de cerclage de sauvetage selon la technique de McDonald, fait en urgence entre 17 et 25 SA pour col effacé et dilaté chez des femmes sans contractions utérines. Treize femmes (41 %) ont accouché avant 24 SA. Le terme moyen d'accouchement était de $28,5 \pm 5,8$ SA pour l'ensemble du groupe. Pour les 19 femmes qui avaient atteint le seuil de viabilité, le terme moyen d'accouchement était de $32,3 \pm 4,4$ (25 à 38 SA) avec 4 décès au cours de la période néonatale. Le taux de survie global était de 47 %. Dans leur série de femmes cerclées « à chaud », les auteurs ont comparé la mortalité périnatale en fonction de la présence ou non d'une protrusion de la poche des membranes à l'orifice externe. Le taux de mortalité périnatale était significativement plus élevé en cas de protrusion des membranes à l'orifice externe (75 % *versus* 17 % ; $p = 0,003$).

Une autre étude descriptive de Bénifla *et al.* [34] de 1997 porte sur 34 patientes cerclées « à chaud » selon la technique de McDonald (après 20 SA) pour modifications cervicales notables (col dilaté > 2 cm avec des membranes bombantes sans RPM). Le terme moyen au moment du cerclage était de 22,1 SA et le terme moyen d'accouchement était de 35,7 SA (17,6 % < 28 SA et 17,6 % entre 28 et 37 SA). Le taux de survie néonatale était de 86,5 %, avec 5 décès parmi les 37 nouveau-nés et une évolution favorable pour les autres.

Dans une série de 19 femmes cerclées « à chaud », Yip *et al.* en 1998 [35] ont montré que la durée de la grossesse était plus importante lorsque le cerclage était pratiqué avant 20 SA et en l'absence de protrusion des membranes dans le canal cervical (122 jours [51,5-129] *versus* 13,5 jours [4,9-59,7], $p < 0,02$). À l'inverse, Abo-Yaqoub *et al.* [36] en 2012 ont montré sur 43 femmes une augmentation significative de la durée de la grossesse en cas de cerclage « à chaud » réalisé après 20 SA ($28 \pm 2,3$ *versus* $33 \pm 1,2$; $p < 0,05$). Dans une série rétrospective de 116 femmes, Terkildsen *et al.* [37] en 2003 montraient qu'un cerclage « à chaud » fait après 22 SA augmentait la probabilité d'accoucher après 28 SA. En revanche, en cas de col dilaté à 3 cm, avec une longueur < 5 mm et une protrusion des membranes au-delà de l'orifice externe du col, le cerclage était associé à une augmentation du risque d'accouchement avant 28 SA. De même, Debby *et al.* [25] en 2007 dans une série de 99 femmes montraient que la protrusion des membranes au moment du cerclage de sauvetage était associée à un terme d'accouchement plus faible qu'en l'absence de protrusion ($29,5 \pm 3,2$ *versus* $34,6 \pm 4,6$; $p = 0,001$). Également, Guducu *et al.* [38] en 2013 ont montré sur 25 femmes qu'une protrusion intravaginale des membranes était plus défavorable que lorsque la poche des eaux atteignait l'orifice externe du col, avec une diminution du taux d'enfant vivant (31,3 % *versus* 64 %). Gupta *et al.* en 2010 [12] avaient inclus 45 femmes (1 grossesse gémellaire) et montraient que le cerclage en cas de protrusion des membranes à l'orifice externe du col (OR = 8,1 ; IC 95 % : 2,03 à 32,6), de dilatation avancée du col > 3 cm (OR = 8,04 ; IC 95 % : 1,52 à 42,4), de CRP > 10 mg/l (OR = 4,8 ; IC 95 % : 1,4 à 17,2), d'inconfort abdominal et de ballonnement (OR = 4,29 ; IC 95 % : 0,99 à 18,6), et de saignements (OR = 5,95 ; IC 95 % : 1,53 à 23,1) était corrélé à un mauvais pronostic.

En 2011, Delabaere *et al.* [20] dans une étude rétrospective ont analysé les issues de grossesse de 32 femmes ayant eu un cerclage « à chaud » entre 16 et 28 SA. Le terme moyen à l'accouchement était de 33,1 SA (18-41,3 SA). L'absence de métrorragies avant ou lors du diagnostic ($p = 0,01$), un col non effacé ($p = 0,02$), une dilatation cervicale < 2 cm ($p = 0,002$), l'absence de protrusion des membranes ($p = 0,02$) et un terme de cerclage avancé ($p = 0,005$) étaient associés à une meilleure survie postnatale à 28 jours. Une expectative de 48 heures entre le diagnostic d'insuffisance cervicale et la réalisation du cerclage, en l'absence de contractions utérines ou de syndrome inflammatoire biologique, ne permettait pas d'améliorer de façon significative le devenir périnatal (terme de naissance ($p = 0,1$) et taux de survie à j28 ($p = 0,3$)).

Dans une série rétrospective de 110 femmes ayant un col modifié à l'examen clinique, Fortner *et al.* [39] en 2011 montraient qu'un col dilaté ≥ 20 mm au moment du cerclage était associé à un terme moyen d'accouchement plus faible que lorsque la dilatation du col était < 20 mm (27,0 SA *versus* 35,6 SA, $p < 0,001$).

III.b. Études comparatives

Des études rétrospectives comparant le cerclage « à chaud » à l'attitude expectative semblent en faveur du cerclage « à chaud » [28, 29, 40]. La seule étude randomisée a été conduite par Althuisius *et al.* [11] en 2003 sur 23 femmes (16 grossesses monofœtales et 7 grossesses gémellaires) avant 27 SA pour lesquelles les membranes fœtales se situaient au niveau ou au-delà de l'orifice externe du col. Toutes les femmes étaient traitées avec des antibiotiques et repos au lit et étaient randomisées en 2 groupes : cerclage « à chaud » et indométacine ($n = 13$) ou repos au lit uniquement ($n = 10$). Les patientes avec hyperthermie, douleurs utérines, tachycardie fœtale, hyperleucocytose ($> 15\ 000/\text{mm}^3$) et/ou une CRP élevée ($> 15\ \text{mg/l}$) n'étaient pas incluses. Le terme au moment de la randomisation était comparable dans les 2 groupes (22,2 *versus* 23,0 SA). Le délai randomisation-accouchement était significativement plus élevé dans le groupe cerclage par rapport au groupe contrôle (54 jours *versus* 20 jours ; $p = 0,046$). Le terme d'accouchement était plus élevé mais non significatif (29,9 *versus* 25,9) et le taux d'accouchement avant 34 SA était plus bas dans le groupe cerclage par rapport au groupe contrôle (7/13 *versus* 10/10, $p = 0,02$). Le problème de cette étude est l'association de l'indométacine au cerclage qui rend donc l'analyse de l'impact du cerclage difficile.

Une étude multicentrique rétrospective a évalué le cerclage « à chaud » dans le cadre des grossesses gémellaires. Cette étude de cohorte de Roman *et al.* [41] sur 7 centres, entre 1997 et 2014, a inclus 76 grossesses gémellaires asymptomatiques avec un col dilaté de 1,0 à 4,5 cm entre 16 et 24 SA. Le groupe cerclage ($n = 38$) a été comparé au groupe expectative ($n = 38$). Dans le groupe cerclage, 29 femmes (76 %) avaient reçu de l'indométacine préventive et 36 (94 %) avaient reçu des antibiotiques préventifs, alors que les femmes du groupe expectative n'avaient reçu aucun traitement. Ces traitements additionnels, donnés uniquement dans le groupe cerclage, constituaient un biais considérable. L'intervalle entre le diagnostic et l'accouchement était significativement plus élevé dans le groupe cerclage (10,4 j \pm 5,6 j *versus* 3,7 j \pm 3,2 j). Il y avait une diminution significative des

naissances prématurées spontanées quel que soit le terme : avant 34 SA (aORa = 0,06 ; IC 95 % : 0,03-0,34), avant 32 SA (aOR = 0,08 ; IC 95 % : 0,03-0,3) ; avant 28 SA (aOR = 0,05 ; IC 95 % : 0,01-0,2) et avant 24 SA (aOR = 0,17 ; IC 95 % : 0,05-0,5). Il y avait aussi une réduction significative de la mortalité périnatale (aOR : 0,24 ; IC 95 % : 0,11-0,5), des admissions néonatales en unité de soins intensifs (aOR = 0,07 ; IC 95 % : 0,01-0,66), et du critère néonatal défavorable composite (aOR = 0,05 ; IC 95 % : 0,01-0,21). Le principal biais était lié au fait que seules les femmes du groupe cerclage avaient reçu des traitements associés à une prolongation de la grossesse.

Une étude rétrospective très récente [42], comparant le cerclage à chaud (47 cas) au cerclage prophylactique (154 cas), n'a pas montré de différence sur le terme d'accouchement ($36,1 \pm 3$ versus $35,6 \pm 3$; $p = 0,7$), le taux de césarienne (33,11 % versus 39,13 % ; $p = 0,48$) et le poids de naissance (2 848 versus 2 862 g ; $p = 0,9$) ni sur les chorioamniotites (1,29 % versus 4,34 % ; $p = 0,22$) ou les RPM (1,29 % versus 4,34 % ; $p = 0,22$). Les auteurs concluaient que les issues de grossesse étaient comparables dans les 2 groupes.

Tous ces résultats sont difficilement interprétables étant donné les faibles effectifs et la différence de méthodologie entre les études, mais ils suggèrent tout de même une supériorité du cerclage à chaud sur l'attitude expectative en ce qui concerne l'issue périnatale.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES

Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques de la réussite d'un cerclage à chaud. Ainsi, les facteurs de bon pronostic seraient la multiparité, l'absence d'antécédent de menace d'accouchement prématuré, l'absence de symptômes maternels (métrorragies ou douleurs pelviennes), un âge gestationnel avancé (supérieur à 20-22 SA), un col non effacé de dilatation inférieure à 2 cm et une absence de protrusion des membranes au-delà de l'orifice externe [12, 20, 36, 37, 43-45]. Deux de ces auteurs ajoutent la présence de marqueurs infectieux douteux en tant que facteur péjoratif [12, 36] ; ces derniers étant la principale cause d'échec avec un taux de chorioamniotite histologique retrouvé dans 70 à 80 % des échecs, ils ne doivent cependant pas être considérés comme une contre-indication absolue pour tenter un cerclage en urgence.

En ce qui concerne la protrusion des membranes, même si les issues paraissent moins favorables qu'en l'absence de protrusion, la prise en charge chirurgicale par cerclage semble être une option envisageable et raisonnable étant donné le mauvais pronostic de ces grossesses en l'absence de prise en charge active [25, 29, 46].

De plus, Deb *et al.* en 2012 suggèrent que malgré un degré avancé de dilatation cervicale et une protrusion des membranes, la réalisation d'un cerclage pourrait aboutir au remodelage du col. Ainsi, en refoulant les membranes et en fermant le col, le risque d'exposition à l'infection est réduit, ainsi que le processus inflammatoire responsable de la maturation cervicale et la mise en route des contractions utérines. Ceci permet au col de rester fermé et de s'allonger pour prolonger la grossesse [47].

Enfin, une étude rétrospective très récente a permis de mettre en place un score simple permettant d'évaluer la probabilité d'une naissance très prématurée et pouvant aider dans la décision d'un cerclage en urgence des grossesses monofœtales [48].

V. COMPLICATIONS

Les deux principales complications précoces sont la rupture traumatique ou réactionnelle des membranes qui peut atteindre jusqu'à 30 % des cerclages à chaud [11], et l'hémorragie, plus fréquente dans la technique de Shirodkar [49, 50]. Les autres complications précoces sont les douleurs abdominales, les plaies vésicales ainsi que les déchirures cervicales.

Les complications tardives sont dominées par le risque infectieux. Une chorioamniotite survient dans 1 à 8 % des cas si le cerclage est précoce et jusqu'à 40 % s'il est tardif [51], et la présentation en est le plus souvent frustrée. Enfin d'autres complications tardives ont été rapportées ; il s'agit de plaies et de douleurs cervicales liées à un déplacement de la suture, de fibrose cervicale entraînant une dystocie dynamique lors du travail ou une dilacération du col [52].

CONCLUSION

Le cerclage « à chaud » ou de sauvetage peut trouver son indication dans un contexte de menace d'avortement tardif ou d'accouchement très prématuré, avec une dilatation cervicale plus ou moins associée à une protrusion des membranes, chez une patiente sans antécédent ou n'ayant pas bénéficié au préalable d'un cerclage prophylactique ou thérapeutique.

Il peut ainsi permettre une prolongation de la grossesse jusqu'à la viabilité et l'administration de corticoïdes afin de diminuer les complications néonatales liées à la prématurité. Cependant, il reste très controversé et l'indication doit être clairement discutée avec la patiente après information des résultats attendus ainsi que des éventuelles complications possibles. Malgré un pronostic général réservé, une sélection adéquate pourrait permettre l'obtention d'issues favorables.

À lire en complément : Marcellin L. Prévention de l'accouchement prématuré par cerclage du col de l'utérus. RPC 2016 Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes).

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant le sujet traité dans ce travail.

Bibliographie

- [1] Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980;56:543-8.
- [2] Lidegaard O. Cervical insufficiency and cerclage in Denmark 1980-1990. A registry-based epidemiological study. *Ugeskr Laeg.* 1994;156:7200-2.
- [3] Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology.* 1996;7:369-76.
- [4] Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:516-23.
- [5] Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1311-7.
- [6] Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117:663-71.
- [7] Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:830-5.
- [8] To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, *et al.* Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1849-53.
- [9] Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187:868-72.
- [10] Fuchs F, Senat MV, Gervaise A, Deffieux X, Faivre E, Frydman R, *et al.* Le cerclage du col utérin en 2008. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36:1074-83.
- [11] Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:907-10.
- [12] Gupta M, Emary K, Impey L. Emergency cervical cerclage: predictors of success. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:670-4.
- [13] Salomon LJ, Nasr B, Nizard J, Bernard JP, Essaoui M, Bussieres L, *et al.* Emergency cerclage in cases of twin-to-twin transfusion syndrome with a short cervix at the time of surgery and relationship to perinatal outcome. *Prenat Diagn.* 2008;28:1256-61.
- [14] Fuchs F, Deffieux X, Senat M-V, Gervaise A, Faivre E, Frydman R, *et al.* Techniques chirurgicales de cerclage du col utérin. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2010.
- [15] Shirodkar J. A new method for operative treatment of habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic.* 1955;52:299-300.
- [16] McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957;64:346-50.
- [17] Rozenberg P, Sénat MV, Gillet A, Ville Y. Comparison of two methods of cervical cerclage by ultrasound cervical measurement. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:314-7.
- [18] Perrotin F, Marret H, Ayeva-Derman M, Alonso AM, Lansac J, Body G. Cerclage sur col court au second trimestre : quelle technique employer ? À propos d'une série rétrospective de 25 cerclages. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31:640-8.
- [19] Perrotin F, Lansac J, Body G. Place du cerclage dans le prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31:5866-73.
- [20] Delabaere A, Velemir L, Ughetto S, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, *et al.* Cerclage cervical en urgence au deuxième trimestre de la grossesse : expérience clermontoise. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:609-13.
- [21] Kanai M, Ashida T, Ohira S, Osada R, Konishi I. A new technique using a rubber

- balloon in emergency second trimester cerclage for fetal membrane prolapse. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:935-40.
- [22] Tsatsaris V, Senat MV, Gervaise A, Fernandez H. Balloon replacement of fetal membranes to facilitate emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 2001;98:243-6.
- [23] Scheerer LJ, Lam F, Bartolucci L, Katz M. A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 1989;74:408-10.
- [24] Goodlin RC. Cervical incompetence, hourglass membranes, and amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1979;54:748-50.
- [25] Debby A, Sadan O, Glezerman M, Golan A. Favorable outcome following emergency second trimester cerclage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96:16-9.
- [26] Morin L, Klam S, Hamilton E. Emergency cerclage for prevention of second trimester loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997 Jan;176(1):S147.
- [27] Novy MJ, Gupta A, Wothe DD, Gupta S, Kennedy KA, Gravett MG. Cervical cerclage in the second trimester of pregnancy: a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1447-56.
- [28] Pereira L, Cotter A, Gómez R, Berghella V, Prasertcharoensuk W, Rasanen J, *et al.* Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:483.e1-8.
- [29] Stupin JH, David M, Siedentopf J-P, Dudenhausen JW. Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139:32-7.
- [30] Daskalakis G, Papanthiou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:221-6.
- [31] Olatunbosun OA, al-Nuaim L, Turnell RW. Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. *Int Surg.* 1995;80:170-4.
- [32] Cockwell HA, Smith GN. Cervical incompetence and the role of emergency cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27: 123-9.
- [33] Lipitz S, Libshitz A, Oelsner G, Kokia E, Goldenberg M, Mashiach S, *et al.* Outcome of second-trimester, emergency cervical cerclage in patients with no history of cervical incompetence. *Am J Perinatol.* 1996;13:419-22.
- [34] Benifla JL, Goffinet F, Darai E, Proust A, De Crepy A, Madelenat P. Emergency cervical cerclage after 20 weeks' gestation: a retrospective study of 6 years' practice in 34 cases. *Fetal Diagn Ther.* 1997;12:274-8.
- [35] Yip SK, Fung HY, Fung TY. Emergency cervical cerclage: a study between duration of cerclage in situ with gestation at cerclage, herniation of forewater, and cervical dilatation at presentation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78:63-7.
- [36] Abo-Yaqoub S, Mohammed AB, Saleh H. The effect of second trimester emergency cervical cerclage on perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1746-9.
- [37] Terkildsen MF, Parilla BV, Kumar P, Grobman WA. Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol.* 2003;101:565-9.
- [38] Guducu N, Isci H, Aydinli K. Results of midtrimester emergency cerclage. *J Reprod Med.* 2013;58:143-8.
- [39] Fortner KB, Fitzpatrick CB, Grotegut CA, Swamy GK, Murtha AP, Heine RP, *et al.* Cervical dilation as a predictor of pregnancy outcome following emergency cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1884-8.
- [40] Ventolini G, Genrich TJ, Roth J, Neiger R. Pregnancy outcome after placement of "rescue" Shirodkar cerclage. *J Perinatol.* 2009;29:276-9.
- [41] Roman A, Rochelson B, Martinelli P, Saccone G, Harris K, Zork N *et al.* Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:98.e1-98.e11.
- [42] Gluck O, Mizrahi Y, Ginath S, Bar J, Sagiv R. Obstetrical outcomes of emergency compared with elective cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 23:1-5.
- [43] Fortner KB, Fitzpatrick CB, Grotegut CA, Swamy GK, Murtha AP, Heine RP, *et al.* Cervical dilation as a predictor of pregnancy outcome following emergency cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1884-8.
- [44] Tezcan B, Hezelgrave N, Shennan A.

The role of cervical ultrasound screening in determining the timing of emergency cerclage. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:444-6.

[45] Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: an evidence-based analysis. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1313-27.

[46] Ochi M, Ishikawa K, Itoh H, Miwa S, Fujimura Y, Kimura T, *et al.* Aggressive management of prolapsed fetal membranes earlier than 26 weeks' gestation by emergent McDonald cerclage combined with amniocentesis and bladder overfilling. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1994;46:301-7.

[47] Deb P, Aftab N, Muzaffar S. Prediction of outcomes for emergency cervical cerclage in the presence of protruding membranes. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:842841.

[48] Fuchs F, Senat MV, Fernandez H, Gervaise A, Frydman R, Bouyer J. Predictive

score for early preterm birth in decisions about emergency cervical cerclage in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:744-9.

[49] Danforth DN, Buckingham JC. Cervical incompetence. A re-evaluation. *Postgrad Med.* 1962;32:345-51.

[50] Liddiard A, Bhattacharya S, Crichton L. Elective and emergency cervical cerclage and immediate pregnancy outcomes: a retrospective observational study. *JRSM Short Rep.* 2011;2:91.

[51] Harger JH. Cervical cerclage: patient selection, morbidity, and success rates. *Clin Perinatol.* 1983;10:321-41.

[52] Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141:1065-71.

Cerclage par bandelette cervico-isthmique par voie vaginale : technique de Fernandez

H. FERNANDEZ^{1,2,3} *, A.G. POURCELOT^{1,3}, P. CAPMAS^{1,2}
(Le Kremlin-Bicêtre)

Résumé

En cas d'échec de cerclage McDonald, dont l'indication est clairement définie dans la littérature, se pose la question de la place d'un cerclage cervico-isthmique.

Ce type de cerclage consiste à placer un fil ou une bandelette entre les branches ascendantes et descendantes de l'artère utérine au niveau de la jonction cervicocorporéale. Le cerclage cervico-isthmique peut être pratiqué par laparotomie, par cœlioscopie ou voie vaginale. Aucun essai thérapeutique n'a à ce jour montré la supériorité d'une voie d'abord. L'avantage de la voie vaginale est qu'elle est toujours réalisée au cours d'une grossesse (évitant des chirurgies inutiles chez des femmes qui ne seront jamais enceintes), une fois le dépistage du premier trimestre réalisé, sur un temps opératoire court (en moyenne 30 min), en chirurgie ambulatoire sans risque de laparoconversion.

La technique par mise en place d'une bandelette cervico-isthmique par voie vaginale est présentée dans cet article.

1. Hôpital du Kremlin-Bicêtre - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique - 78 avenue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre
2. CESP-Inserm U1018 - Reproduction et développement de l'enfant - 82 rue du Général Leclerc - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
3. Université Paris-Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre

* Correspondance : herve.fernandez@aphp.fr

Mots clés : cerclage cervico-isthmique, bandelette cervico-isthmique, voie vaginale, insuffisance cervicale

L'accouchement prématuré est la principale cause de morbidité et de mortalité périnatale. L'incompétence cervicale ou l'insuffisance cervicale font partie des étiologies à rechercher en cas de survenue d'une fausse couche tardive (FCT) ou d'un accouchement prématuré. La sensibilité diagnostique pour l'insuffisance cervicale ne permet pas de recommander un examen paraclinique spécifique. L'incidence de cette pathologie est estimée autour de 0,5 à 1 % [1].

Le cerclage du col pour la prévention de l'accouchement prématuré est recommandé pour les femmes présentant une grossesse unique avec un antécédent de 3 FCT ou d'accouchement prématuré [2]. En cas d'antécédents d'accouchement prématuré spontané avant 34 semaines ou de fausses couches tardives, il est maintenant habituel d'encourager la réalisation d'une surveillance de la longueur cervicale entre 16 et 22 semaines d'aménorrhée, pour pouvoir proposer un cerclage en cas de col mesuré inférieur à 25 mm [3].

Le cerclage McDonald est le cerclage cervical relevant de toutes les indications habituelles du cerclage. Cependant, en cas d'échec de cerclage McDonald ayant abouti à une fausse couche tardive ou un accouchement prématuré, la question se pose sur l'indication d'un cerclage cervico-isthmique. Le cerclage cervico-isthmique a été décrit initialement dès 1965 par Benson et Durfee [4], réalisé en dehors de la grossesse, et consistant à placer un fil de cerclage entre les branches ascendantes et descendantes de l'artère utérine, au niveau de la jonction cervico-corporéale par voie laparotomique.

Les voies d'abord du cerclage cervico-isthmique sont historiquement la laparotomie [4, 5], la voie coelioscopique [6, 7] ou la voie vaginale [8-10]. Actuellement, le cerclage par voie vaginale consiste en un cerclage cervico-isthmique avec une bandelette de polypropylène.

À ce jour, aucun essai thérapeutique randomisé ne permet de considérer que le cerclage cervico-isthmique après échec d'un cerclage McDonald peut être préférentiellement réalisé par voie laparotomique, cœlioscopique ou vaginale. Cependant, compte tenu du fait que le cerclage par voie vaginale reste la voie la moins invasive, peut toujours et doit être réalisé vers le terme de 14 semaines après que le dépistage du premier trimestre ait été réalisé, et que le taux de laparoconversion est proche de la nullité, il semble nécessaire de développer une information sur la technique opératoire à utiliser.

I. TECHNIQUE DE CERCLAGE CERVICO-ISTHMIQUE PAR VOIE VAGINALE

La patiente est en position gynécologique. La vessie est vidée. Le col de l'utérus est saisi par deux pinces de Pozzi placées sur les berges antérieures et postérieures. On réalise une infiltration des tissus vaginaux antérieurs et postérieurs avec 10 ml d'un mélange sérum physiologique/lidocaïne (1 %).

La colpotomie est réalisée de façon semi-circulaire en arrière et en avant à la jonction cervico-vaginale. Les incisions antérieures et postérieures ne sont pas confluentes. En avant, la vessie est disséquée puis réclinée de la face antérieure du col grâce à une valve vaginale de Breisky. Cette dissection vésicale est poursuivie sur toute la hauteur de la ligne médiane jusqu'à ce que la jonction cervico-isthmique soit exposée.

En arrière, le cul-de-sac de Douglas est ouvert aux ciseaux, ce qui expose les ligaments utéro-sacrés et la face postérieure de la jonction cervico-isthmique. De cette manière, les ligaments utéro-sacrés sont aisément repérés. La bandelette de polypropylène est ensuite mise en place de part et d'autre de la jonction cervico-isthmique, au-dessus de l'insertion des ligaments utéro-sacrés et en dessous de la crosse de l'artère utérine. La bandelette est mise en place soit par l'intermédiaire d'une aiguille d'Emet soit par des introducteurs spécifiques fournis avec la bandelette synthétique utilisée par l'opérateur. Une fois passée autour de l'isthme, la bandelette est fixée sur la face antérieure de l'isthme à l'aide d'un fil non résorbable. La fixation se fait par deux points sur chaque branche de la bandelette qui est tractée par un aide opératoire (Figures 1 à 5).

Figure 1 - Position de la bandelette dans le cerclage cervico-isthmique selon Benson

1. Espace avasculaire ; 2. Branche ascendante de l'artère utérine ; 3. Ligament cardinal ; 4. Ligament utéro-sacré ; 5. Branche descendante de l'artère utérine ; 6. Bandelette de Mersilène®

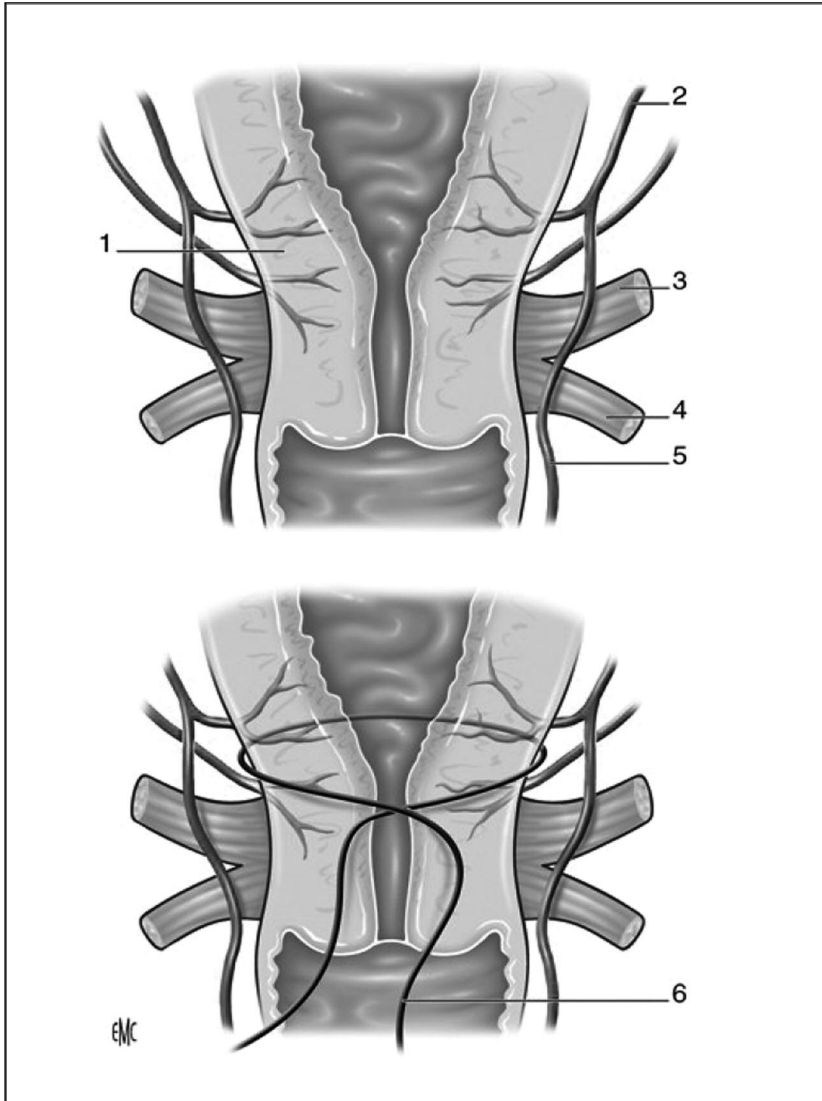


Figure 2 - Colpotomie antérieure : incision semi-circulaire, dissection vésico-vaginale et valve refoulant la vessie

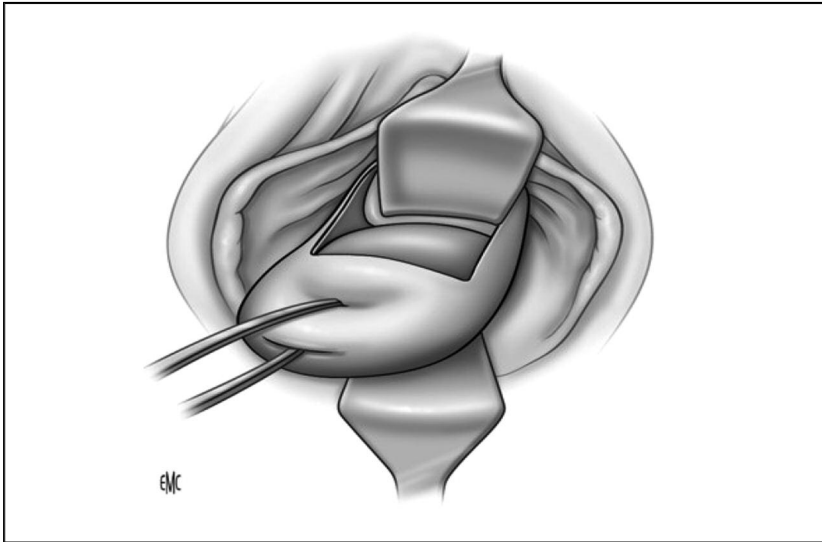


Figure 3 - Colpotomie postérieure avec ouverture du cul-de-sac de Douglas

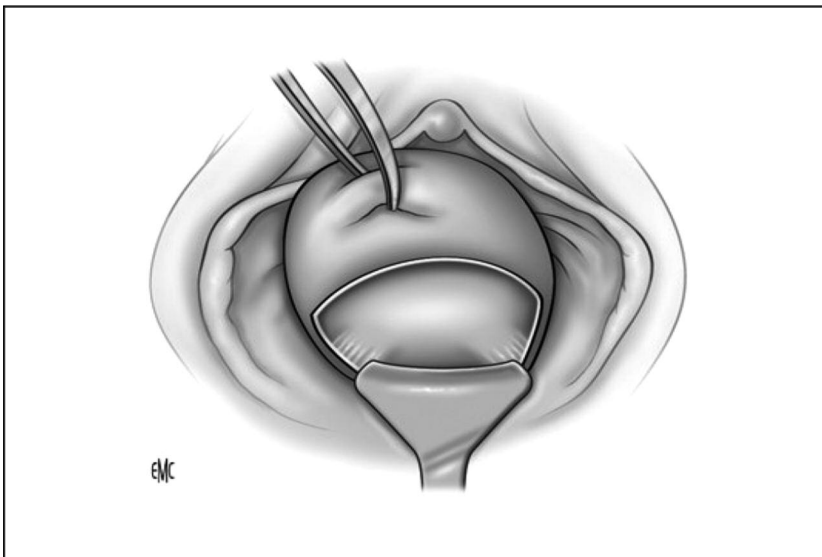


Figure 4 - Passage de la bandelette soit par aiguille d'Emet, soit par ancillaire spécifique de la bandelette

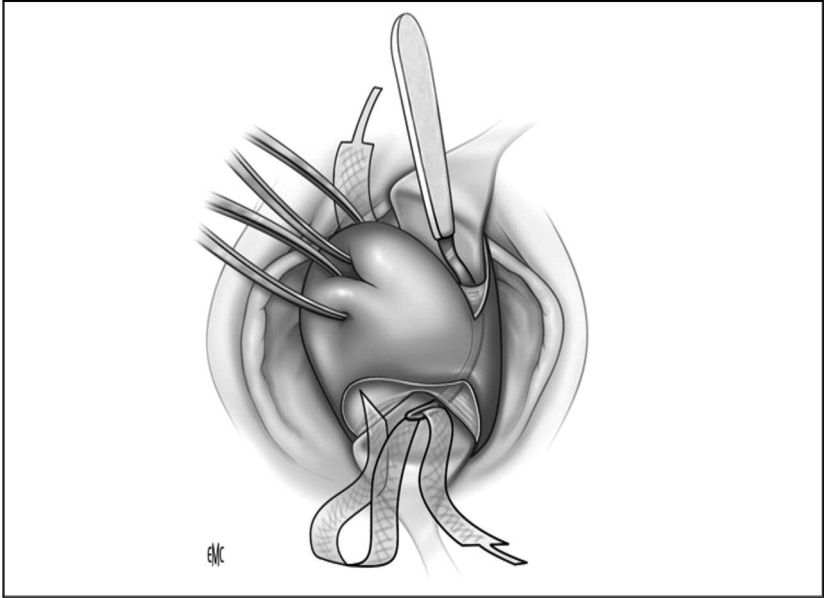
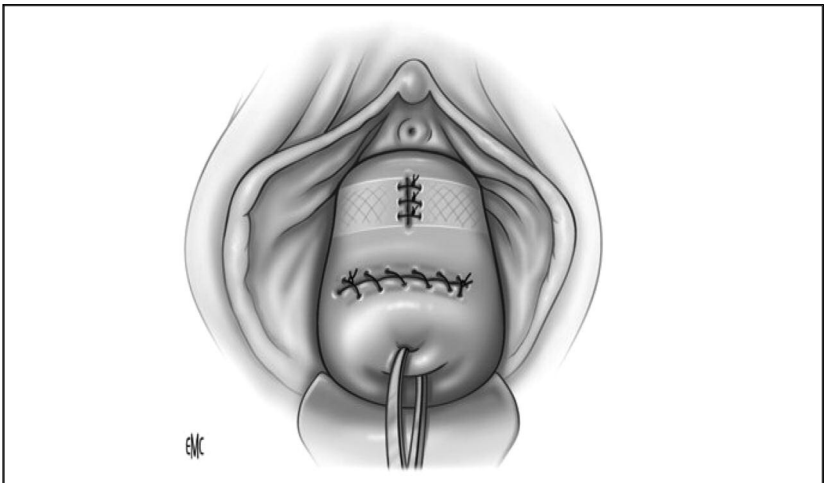


Figure 5 - Aspect final après suture de la bandelette sur la face antérieure du col



En fin d'intervention, la bandelette enserre totalement le col utérin. Il ne reste plus qu'à fermer en arrière le vagin, en même temps que le péritoine postérieur. En avant, on ferme simplement le vagin.

Il est ensuite classique de placer un suppositoire de 100 mg d'Indocid[®], sans que l'intérêt de cette prévention ait été démontré par un essai thérapeutique, avec un contrôle de principe en échographie, au bloc opératoire, car la patiente, habituellement opérée sous anesthésie locorégionale, peut d'emblée voir que l'intervention n'a pas entraîné de conséquences sur le fœtus.

Cette technique avait déjà été partiellement décrite par Golfier [9], Kats et Abrahams [10], mais ceux-ci utilisaient un simple fil non résorbable au lieu d'une bandelette synthétique.

Cette technique impose de réaliser une césarienne puisque le cerclage est laissé en place. La pérennité de la bandelette permet d'envisager d'autres grossesses sans nécessité de reopérer un cerclage ou d'autres prises en charge, car ce cerclage semble pérenne dans le temps.

II. DISCUSSION

Nous rapportons dans notre expérience, sur une série > 200 patientes (données non publiées), un taux de survie néonatale de 96 %, avec plus de 70 % de césariennes pratiquées au-delà de 37 semaines. Seules 4 % des grossesses n'ont pas été associées à une survie néonatale, mais il n'y a quasiment eu aucun échec de grossesse lié à une insuffisance cervicale secondaire.

Dans cette technique, il n'y a pas d'indication spécifique à surveiller échographiquement le col, car on observe aisément la bandelette en échographie et le pôle inférieur des membranes s'arrête systématiquement à l'occlusion cervico-isthmique créée par la bandelette. Il n'y a pas eu en peropératoire de complications spécifiques liées à la technique. L'approche vaginale permet de toujours pouvoir pratiquer ce cerclage au-delà de 12 semaines une fois le diagnostic du premier trimestre réalisé. Le temps opératoire est toujours proche de 30 min, soit beaucoup plus court que ce qui est observé par voie coelioscopique, sans aucune indication de laparoconversion ou de complications hémorragiques. La durée d'hospitalisation se résume essentiellement en une hospitalisation ambulatoire.

Un cas d'abcès sur bandelette a été observé au début de l'expérience en utilisant des bandelettes microporeuses et non macroporeuses ; ces bandelettes, qui étaient les seules utilisables au début de la réalisation de ce cerclage, ont été retirées du marché. Les indications du cerclage cervico-isthmique en dehors de la grossesse concernent les patientes pour lesquelles il existe une indication de cerclage mais qui doivent bénéficier d'une chirurgie hystéroscopique avant d'être enceintes, pour traiter un polype, un fibrome ou une synéchie ; dans ce cas, le cerclage sera pratiqué dans le même temps.

En cas de grossesse après un premier accouchement réussi avec césarienne, il n'y a aucune difficulté spécifique pour réaliser une aspiration du premier trimestre s'il existait une fausse couche.

En cas d'indication d'interruption de grossesse au deuxième trimestre liée soit à la découverte d'une malformation fœtale, soit à l'existence d'une rupture prématurée des membranes, non compatibles avec une expectative pour la grossesse, il est toujours possible de réaborder la face antérieure du col, de disséquer la vessie de la face antérieure du col et de sectionner l'attache de la bandelette, permettant ainsi de procéder à une interruption médicale de grossesse par voie vaginale.

CONCLUSION

Compte tenu de la rareté des indications de cerclage cervico-isthmique due à un échec d'un cerclage McDonald, il semble difficile de réaliser un essai thérapeutique comparant cette technique, non plus à la laparotomie mais au cerclage par voie cœlioscopique, car le nombre attendu de patientes pour réaliser ce type d'essais afin d'obtenir une puissance suffisante serait irréaliste. Il faut donc favoriser des études de cohorte en homogénéisant les patientes enceintes, les patientes non enceintes, en évaluant le temps opératoire, la morbidité et le taux de conversion et d'hémorragies, associés bien évidemment au succès de la procédure évaluée par le terme de réalisation de la césarienne.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Schieve LA *et al.* A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J* 2007;11(6):517-25.
- [2] Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(6):516-23.
- [3] Berghella V *et al.* Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):181-9.
- [4] Benson R and Durfee RB. Transabdominal Cervico Uterine Cerclage during Pregnancy for the Treatment of Cervical Incompetency. *Obstet Gynecol* 1965;25:145-55.
- [5] Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage for the management of repetitive abortion and premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(1):44-54.
- [6] Lesser KB, Childers JM and Surwit EA. Transabdominal cerclage: a laparoscopic approach. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 2):855-6.
- [7] Scibetta JJ, Sanko SR and Phipps WR. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Fertil Steril* 1998;69(1):161-3.
- [8] Deffieux X *et al.* [Transvaginal cervicoisthmic cerclage using polypropylene tape: surgical procedure and pregnancy outcome: Fernandez's procedure]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(5 Pt 1):465-71.
- [9] Golfier F *et al.* Transvaginal cervicoisthmic cerclage as an alternative to the transabdominal technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100(1):16-21.
- [10] Katz M and Abrahams C. Transvaginal placement of cervicoisthmic cerclage: report on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1989-92;discussion 1992-4.

Cerclage par bandelette : la voie cœlioscopique

A.S. GREMEAU*, J.L. POULY, M. CORVAISIER, B. RABISCHONG,
M. CANIS, N. BOURDEL, D. GALLOT
(Clermont-Ferrand)

Mots clés : incompétence cervicale, cerclage abdominal, cœlioscopie

INTRODUCTION

Le cerclage isthmique par voie cœlioscopie a été décrit en 1998 par deux équipes Scibetta et Lesser [1, 2], suivant les étapes de la technique laparotomique exposée par Durfee en 1965 [3]. Sa réalisation reste rare et de dernier recours dans des cas extrêmes d'incompétence cervicale avec échec de cerclage voie basse. L'intérêt de cette technique repose dans une survie néonatale globale de plus de 89 % dans les publications, comparée à 21 % en l'absence de cerclage [4]. De plus, le cerclage voie haute permet une efficacité en regard de l'orifice interne du col, ce qui permet d'éviter la formation d'un entonnoir qui

CHU Estaing - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
1 place Lucie et Raymond Aubrac - 63003 Clermont-Ferrand cedex 1

* Correspondance : asgremeau@chu-clermontferrand.fr

favoriserait la dilatation cervicale et la rupture prématurée des membranes (RPM). Il est également stérile par nature, alors que dans le cerclage voie basse la mise en place d'un corps étranger par voie vaginale peut favoriser une infection génitale pourvoyeuse de RPM [5]. Enfin, pouvant être réalisé hors grossesse, il ne compromet pas une grossesse en cours.

Les indications de ce cerclage voie haute restent exceptionnelles, expliquant les faibles séries publiées. Selon les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français sur les cerclages [6] et les pertes fœtales [7], il est à proposer dans les cas suivants : fausses couches tardives ou accouchement prématuré avec échec d'un précédent cerclage vaginal, amputation cervicale majeure (trachélectomie, conisation large, lacérations cervicales sur cerclage antérieur) ou malformation utéro-cervicale sévère (DES, aplasies, etc.).

La voie coelioscopique présente de multiples avantages par rapport à la voie laparotomique. D'abord il s'agit d'une chirurgie mini-invasive permettant de réduire la durée opératoire, la durée d'hospitalisation (possibilité de réaliser le geste en ambulatoire) et une réhabilitation précoce. Elle évite également la réalisation de deux laparotomies puisque l'accouchement suivant se fera obligatoirement par césarienne. Enfin, une étude comparative de Carter *et al.* en 2009 a montré l'efficacité équivalente de cette technique par rapport à la laparotomie [8].

I. TECHNIQUE CHIRURGICALE

Nous décrivons la technique chirurgicale de Scibetta, détaillée par Dubuisson *et al.* [9]. Dans notre expérience, le cerclage par coelioscopie est effectué préférentiellement en dehors de la grossesse, permettant ainsi de mobiliser facilement l'utérus par une canulation utérine et d'éviter d'être gêné par le volume utérin. Ce geste a été décrit en début de grossesse mais l'absence de canulation utérine, la congestion vasculaire et le risque de fausse couche le rendent beaucoup plus complexe.

I.a. L'installation et le matériel

Le matériel nécessaire au cerclage cœlioscopique consiste en une trousse de suture cœlioscopique de 5 mm, avec deux porte-aiguilles, une paire de ciseaux, une pince bipolaire pour une éventuelle hémostase et deux pinces atraumatiques type Manhes, une bandelette de polypropylène mesurant environ 25-30 cm de long sur 5-10 mm de large, du fil monofilament serti, et une bougie de Hegar n° 6 pour la canulation utérine en l'absence de grossesse.

La patiente est installée classiquement, sous anesthésie générale en décubitus dorsal, les bras le long du corps, jambes écartées semi-fléchies. Un sondage urinaire est réalisé (évacuateur ou à demeure en fonction des antécédents de la patiente), l'utérus est canulé par la bougie de Hegar n° 6. La création du pneumopéritoine se fait classiquement en hypochondre gauche après réalisation des tests de sécurité, le trocart optique de 10 mm est ombilical et les 3 trocarts opérateurs sont en fosse iliaque droite, gauche et à mi-distance entre l'ombilic et le pubis.

I.b. Décollement vésico-utérin et repérage des artères utérines

L'intervention débute classiquement par l'exploration de la cavité abdomino-pelvienne. Puis le péritoine vésico-utérin est ouvert transversalement sur environ 5 cm, sans nécessité de refoulement vésical ou ouverture de l'espace vésico-vaginal. Cette ouverture permet le repérage du pédicule utérin dans sa partie ascendante, quelques centimètres au-dessus de la crosse de l'artère utérine.

I.c. Tunnelisation du ligament large

Après repérage des vaisseaux utérins, la mobilisation de l'utérus permet de déterminer la zone avasculaire où passer la bandelette dont le trajet sera en regard de l'isthme, en dessous des vaisseaux utérins latéralement, et au niveau du *torus uterinus*, en arrière (juste au-dessus de l'insertion des ligaments utéro-sacrés). La tunnelisation de cette zone avasculaire se fait donc à l'aide d'une pince atraumatique de type Manhes, d'avant en arrière. Un saignement peut tout de même se produire, le plus souvent par plaie du plexus veineux utérin, mais il est presque toujours interrompu par le serrage de la bandelette.

I.d. Passage et fixation de la bandelette

La bandelette, amenée dans l'abdomen avant la tunnelisation, est saisie par cette pince atraumatique et parcourt le trajet inverse, d'arrière en avant en zone avasculaire. Le geste est répété du côté controlatéral et ainsi les deux bords libres de la bandelette se retrouvent en avant de l'utérus. La bandelette est ensuite simplement nouée par ses deux bras, sans tension en avant de l'utérus. Sa fixation par un point, décrite par certaines équipes, n'est pas nécessaire. La canulation joue ici son rôle d'empêcher la sténose du col lors du serrage de la bandelette. On termine le geste par une péritonisation antérieure à l'aide d'un surjet aller-retour au monofilament 2/0.

I.e. Variantes de la voie cœlioscopique

Il existe des kits « prêts à l'emploi » de type Cervix set® (Braun) [10, 11]. Il s'agit d'une bande de polyester non extensible, non résorbable, déjà découpée et doublement sertie sur des aiguilles demi-cercles à pointe mousse. Les aiguilles sont passées d'arrière en avant dans la fenêtre comprise entre la bifurcation des branches de l'artère utérine et l'isthme, au-dessus des utéro-sacrés comme décrit précédemment.

Le passage de la bandelette d'avant en arrière, avec réalisation du nœud en postérieur, est également possible. Il permettrait en théorie une section plus facile de la bandelette en cas de nécessité (échappement, accouchement prématuré, expulsion fœtale) par réalisation d'une colpotomie postérieure [12].

D'autres variantes sont décrites : Huang [13] ne réalise pas de dissection vésico-utérine en s'aidant d'une canulation avec une « *vaginal cup* » permettant de bien repérer la jonction utéro-isthmique. La bandelette est introduite directement au niveau isthmique, à travers le myomètre en dedans du bord latéral du col utérin. Une hystéroscopie est cependant nécessaire en fin d'intervention pour s'assurer de l'absence de passage de la bandelette dans le canal cervical. Cent procédures ont été réalisées, avec un temps moyen d'intervention de $26 \pm 4,7$ min avec un taux de survie néonatale de 96,5 % chez les 82 patientes ayant conçu. D'autres auteurs s'aident également d'une échographie endo-vaginale peropératoire pour déterminer l'orifice interne du col [14]. Certains, après repérage des artères utérines, ne réalisent pas de tunnelisation [15].

Enfin, en cours de grossesse, l'équipe coréenne de Chi Heum Sho [16] a décrit une technique de cerclage cœlioscopique simplifiée réalisable en début de grossesse avec un passage de la bandelette en dehors des artères utérines.

L'avènement du robot a conduit à réaliser cette technique par cette voie. De nombreux cas [17-18] rapportent la technique. Cependant, aucune étude comparative n'a démontré son intérêt par rapport à la laparoscopie classique.

II. NOTRE EXPÉRIENCE

Le cerclage cervico-isthmique par voie cœlioscopique reste une indication exceptionnelle. Dans notre service, 25 cas ont été répertoriés depuis 13 ans, soit une à deux interventions par an pour une maternité de plus de 3 500 accouchements annuels. La difficulté de cette technique ne réside pas tant dans la technique chirurgicale que dans l'expérience du chirurgien qui ne pratique que très rarement cette intervention. Depuis 6 ans maintenant, nous avons choisi de ne faire réaliser les cerclages laparoscopiques que par deux chirurgiens référents.

II.a. Antécédents obstétricaux des patientes

L'âge moyen des patientes était de 34,2 ans (26-42 ans) au moment du cerclage, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 27,1 (18,5-43,6). Ces patientes avaient eu 67 grossesses, dont 9 seulement menées à terme (13,4 %), 2 IVG, 14 fausses couches spontanées (FCS) du 1^{er} trimestre, 31 fausses couches tardives (FCT) < 25 SA (46,3 %) dont une interruption thérapeutique de grossesse (ITG) pour syndrome de Potter et 11 accouchements prématurés < 37 SA (16,4 %).

Les patientes avaient en moyenne 1,7 (1-4) antécédents d'avortements tardifs ou de menace d'accouchement prématuré (MAP). Dix-huit avaient déjà bénéficié d'un ou plusieurs cerclages de McDonald, malheureusement compliqués d'un accident obstétrical (12 FCT et 6 MAP avec une seule survie fœtale à 31 SA, les autres enfants étant décédés). Huit patientes n'avaient qu'un antécédent de perte fœtale, mais parmi celles-ci 3 avaient un délabrement cervical (2 malformations

et une trachélectomie), 2 avaient bénéficié d'un cerclage voie basse de McDonald et 3 étaient des grossesses obtenues en FIV avec test de béance positif.

II.b. Geste chirurgical

Concernant le geste chirurgical, la technique utilisée a été celle décrite précédemment. La durée opératoire moyenne était de 54 min (30-90 min), les pertes sanguines inférieures à 40 ml en moyenne (0-300). La durée d'hospitalisation moyenne était de 24 heures. On recense 3 complications hémorragiques en peropératoire : une plaie des vaisseaux utérins maîtrisée en peropératoire, un saignement lié à une adhésiolyse difficile chez une patiente ayant eu 3 cœlioscopies pour endométriose sévère, et une plaie de l'artère épigastrique. Aucune patiente n'a été transfusée.

II.c. Données obstétricales et néonatales post-cerclage

À ce jour, 16 grossesses ont été obtenues chez ces patientes, soit un taux de grossesse de 64 % post-cerclage, toutes les interventions ayant été réalisées hors grossesse. Parmi ces 16 grossesses, on dénombre 3 FCS, une grossesse en cours, une patiente perdue de vue à 20 SA de grossesse et 11 accouchements par césarienne, soit 14 grossesses exploitables.

Le taux de survie néonatale pour les grossesses poursuivies au-delà du 1^{er} trimestre est de 100 % (79 % si l'on inclut les FCS). Le terme moyen des césariennes était de 38 SA, 8 ont été programmées et 3 ont été réalisées en urgence et prématurément entre 35 et 37 SA pour anomalie du rythme cardiaque fœtal (RCF) sur hypertonie utérine, anamnios et retard de croissance intra-utérin (RCIU), et anomalie du RCF sur utérus bicorne. Toutes les bandelettes ont été laissées en place et on ne recense à ce jour aucune complication à distance.

Les résultats de notre série avec un taux de survie foetale globale de 79 % (100 % en excluant les FCS du 1^{er} trimestre) sont en accord avec les grosses séries de plus de 10 cas publiées et appuient l'intérêt de ce cerclage voie haute, comme décrit dans le tableau I. Nous recensons un taux de 12 % de complications à titre d'hémorragie mineure < 300 ml. Les autres complications relevées dans la littérature

sont une plaie vésicale [25], une plaie intestinale [23], une laparo-conversion, un abcès pelvien hors grossesse. En cas de cerclage au 1^{er} trimestre, sont décrites plusieurs plaies de l'artère utérine nécessitant une laparoconversion en cours de grossesse ainsi que des pertes fœtales peropératoires [22].

Tableau 1 - Revue des différentes études de plus de 10 cas de cerclages par voie cœlioscopique publiées depuis 2003 [8, 10, 19-27]

Études	n	Enceinte	Complication enceintes	Complication non enceintes	Grossesse	AG	Taux de survie néonatale
MINGIONE 2003 (RS)	11	0		9 %	12	37,9	83 %
CHO 2003 (RS)	20	20	0 %		19	> 34	95 %
LIDDELL 2008 (RS)	11	0		0 %			
NICOLET 2009 (RS)	14	0		0 %	6	38	83 %
WHITTLE 2009 (PS)	65	31	19,3 %	2,9 %	67	35,8	89 %
CARTER 2009 (PS)	12	6	0 %	0 %	9	35,5	80 %
BURGER 2012 (RS)	66	0		4,5 %	35	37,2	90 %
RIISKJAER 2012 (PS)	52	0		0 %	45	37,4	88,8 %
LUO 2014 (PS)	19	0		0 %	15	36,4	90 %
ADES 2014 (RS)	64	3	0 %	1,6 %	35	35,8	95,8 %
BOLLA 2015 (RS)	18	6	0 %	0 %	18	37	95 %
GREMEAU 2016 (RS)	25	0		12 %	14	37,8	79 %

RS : étude rétrospective ; PS : étude prospective

CONCLUSION

Le cerclage isthmique par cœlioscopie apparaît comme la référence au vu des dernières publications pour la prise en charge des pertes fœtales récurrentes, des échecs de cerclages voie basse et dans les grands délabrements cervicaux. Son avantage par rapport à la laparotomie est incontestablement d'en diminuer la morbidité per et postopératoire (diminution de la durée d'hospitalisation, du temps opératoire) tout en conservant son efficacité. Cette intervention présente moins de risque à être réalisée hors grossesse. Son indication reste exceptionnelle et sa réalisation nécessite un opérateur entraîné.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Scibetta JJ, Sanko SR, Phipps WR. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Fertil Steril*. 1998 Jan;69(1):161-3.
- [2] Lesser KB, Childers JM, Surwit EA. Transabdominal cerclage: a laparoscopic approach. *Obstet Gynecol*. 1998 May;91(5 Pt 2):855-6.
- [3] Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervicouterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstet Gynecol* 1965; 25:145-155.
- [4] Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage: a reappraisal 25 years after its introduction. *Am Obstet Gynecol* 1991; 164:1635-41.
- [5] Gallot D, Savary D, Laurichesse H, Bournazeau JA, Amblard J, Lémery D. Experience with three cases of laparoscopic transabdominal cervico-isthmic cerclage and two subsequent pregnancies. *BJOG*. 2003 Jul;110(7): 696-700.
- [6] Dubuisson J, Golfier F, Raudrant D. Cerclage du col utérin : quelle technique, à quel terme, pour quelles patientes ? Extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique. Tome 33, publié le 09/12/2011.
- [7] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, Capmas P, Gallot V, Iraola E, Lavoue V, Legendre G, Lejeune-Saada V, Leveque J, Nedellec S, Nizard J, Quibel T, Subtil D, Vialard F, Lemery D. [Pregnancy losses: Guidelines for clinical practice. Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec; 43(10):918-28.
- [8] Carter JF, Soper DE, Goetzl LM, Van Dorsten JP. Abdominal cerclage for the treatment of recurrent cervical insufficiency: laparoscopy or laparotomy? *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul; 201(1):111.
- [9] Dubuisson J, Jardon K, Botchorishvili R, Rabischong B, Tran X, Bourdel N, Pouly JL, Mage G, Canis M. [How I perform... a laparoscopic transabdominal isthmic cerclage]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Apr;36(4):459-60.
- [10] Nicolet G, Cohen M, Begue L, Reyftmann L, Boulot P, Déchaud H. Laparoscopic cervico-isthmic cerclage evaluation]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 Apr;37(4): 294-9.
- [11] Cohen M, Nicolet G, Boulot P, Déchaud

- H. [How I perform... a laparoscopic cervico-isthmic cerclage]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Apr;36(4):457-8.
- [12] Ludmir J, Landon MB, Gabbe SG, Samuels P, Mennuti MT. Management of the diethylstilbestrol-exposed pregnant patients: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:665-9
- [13] Huang X, Ma N, Li TC, Guo Y, Song D, Zhao Y, Xia E. Simplified laparoscopic cervical cerclage after failure of vaginal suture: technique and results of a consecutive series of 100 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:146-50.
- [14] Olatunbosun O, Turnell R, Pierson R. Transvaginal sonography and fiberoptic illumination of uterine vessels for abdominal cervico-isthmic cerclage. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1130-3.
- [15] Luo L, Chen SQ, Jiang HY, Niu G, Wang Q, Yao SZ. Successful treatment of cervical incompetence using a modified laparoscopic cervical cerclage technique: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug; 179:125-9.
- [16] Shin SJ, Chung H, Kwon SH, Cha SD, Lee HJ, Kim AR, Hwang I, Cho CH. The Feasibility of a Modified Method of Laparoscopic Transabdominal Cervicoisthmic Cerclage During Pregnancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Aug;25(8):651-6
- [17] Mourad J, Burke YZ. Needleless Robotic-Assisted Abdominal Cerclage in Pregnant and Nonpregnant Patients. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Mar-Apr;23(3):298-9.
- [18] Menderes G, Clark LE, Azodi M. Needleless laparoscopic abdominal cerclage placement. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Mar-Apr;22(3):321.
- [19] Mingione MJ, Scibetta JJ, Sanko SR, Phipps WR. Clinical outcomes following interval laparoscopic transabdominal cervico-isthmic cerclage placement: case series. *Hum Reprod*. 2003 Aug;18(8):1716-9.
- [20] Cho CH, Kim TH, Kwon SH, Kim JI, Yoon SD, Cha SD. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage during pregnancy. *Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003 Aug;10(3):363-6.
- [21] Liddell HS, Lo C. Laparoscopic cervical cerclage: a series in women with a history of second trimester miscarriage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 May-Jun;15(3):342-5.
- [22] Whittle WL, Singh SS, Allen L, Glaude L, Thomas J, Windrim R, Leyland N. Laparoscopic cervico-isthmic cerclage: surgical technique and obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):364.e1-7.
- [23] Burger NB, Einarsson JI, Brölmann HA, Vree FE, McElrath TF, Huirne JA. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):273.
- [24] Riiskjaer M, Petersen OB, Ulbjerg N, Hvidman L, Helmig RB, Forman A. Feasibility and clinical effects of laparoscopic abdominal cerclage: an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Nov;91(11):1314-8
- [25] Luo L, Chen SQ, Jiang HY, Niu G, Wang Q, Yao SZ. Successful treatment of cervical incompetence using a modified laparoscopic cervical cerclage technique: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug; 179:125-9.
- [26] Ades A, May J, Cade TJ, Umstad MP. Laparoscopic transabdominal cervical cerclage: a 6-year experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Apr;54(2):117-20.
- [27] Bolla D, Raio L, Imboden S, Mueller MD. Laparoscopic Cerclage as a Treatment Option for Cervical Insufficiency. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Aug;75(8):833-838.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Troisième partie
Fertilité



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

PGS pour âge maternel : évidences, résultats et conséquences pratiques

A. PELLICER¹, C. RUBIO²
(Rome, Italie ; Valence, Espagne)

Mots clés : preimplantation genetic screening, age, embryo selection

Preimplantation Genetic Screening (PGS) was introduced in clinical practice to improve pregnancy rates in subfertile couples, based on the assumption that high rates of chromosomal aneuploidy, frequently found in cleavage-stage embryos of these couples, were responsible for low pregnancy rates after ART. The main goals for most of the indications are not only to increase implantation and pregnancy rates, but also to decrease miscarriages, and the risk of aneuploid offspring, as well as to decrease the time to conceive. The efficiency of PGS for different indications has been assessed in several randomized controlled studies (RCT). Most of the early RCT studies were focused

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) - Valencia and Roma

1. Director – Instituto Valenciano de infertilidad (IVI)
2. Director preimplantation genetic screening laboratory iGenomix

Correspondance : apellicer@ivi.es ; carmen.rubio@igenomix.com

in the advanced maternal age (AMA), but retrospective studies showed the potential value for other indications such as recurrent miscarriage, repetitive implantation failure, previous trisomic pregnancies and male factor.

We have conducted an initial RCT in AMA patients aged > 41 years with biopsies performed on day 3 using FISH. In this RCT, > 90 patients were randomized per group. When PGS was performed, live birth rates were 32.3% as compared to 15.5% in non-biopsied blastocysts ($P < 0.05$) (Rubio *et al.*, 2013).

In a subsequent study (Rubio *et al.*, 2015), women between 38-41 years, ≤ 3 implantation failures and ≤ 3 previous miscarriages, and ≥ 5 MII oocytes from one or two stimulation cycles were included. Embryo culture and fresh blastocyst transfer was performed in the non-intervention arm. Cleavage stage embryo biopsy and array-CGH were performed in the intervention arm with fresh blastocyst transfer of euploid embryos. Individual blastomeres underwent whole genome amplification using the Sureplex Kit (Illumina). Amplified DNA and reference DNA were labeled and co-hybridized in 24sure arrays (Illumina). After washing, slides were scanned and analyzed by BlueFuse Multi software. Statistical comparisons were performed using two-sided Fishers exact test and t-Student test.

A total of 215 cycles have been completed, 110 cycles in the conventional blastocyst transfer group and 102 in the PGS group. Mean female age (39.4 ± 2.8 and 39.5 ± 3); and mean number of MII oocytes (9.6 ± 3.9 and 9.8 ± 3.5) were similar in both groups. Mean number of transferred embryos was significantly higher in the blastocyst group compared to the PGS group (1.8 ± 0.6 vs. 1.3 ± 0.7 ; $p < 0.0001$). In the blastocyst group, 111 transfers were carried out and in the PGS group 68 transfers. Ongoing pregnancy rate per transfer and per cycle were significantly increased in the PGS group (22.5 vs. 54.4 ; $p > 0.0001$ and 22.1 vs. 36.3 ; $p = 0.0245$, respectively). Miscarriage rates were dramatically higher in the blastocyst group than in the PGS group (47.9 vs. 2.6 ; $p < 0.0001$ and ongoing implantation rates were 20.1 in the blastocyst group compared to 50.0 in the PGS group; $p < 0.0001$. Other studies have shown similar outcomes (Munné *et al.*, 2016; Ubaldi *et al.*, 2015).

These results show the relevance of PGS in embryo selection, but there is still controversy about the usefulness of PGS in AMA.

To clarify, cumulative pregnancy rates must be analyzed in both groups of women. The data show that the incidence of miscarriage and time to pregnancy will be always reduced in PGS cycles, but there is uncertainty as to whether overall outcomes will be increased with PGS. Moreover, around 10-17% of human embryos are initially mosaic euploid/aneuploidy in AMA women (Munné *et al.*, 2016). This could induce possible diagnostic errors employing PGS in 4% of cases (Scott *et al.*, 2012).

Another important issue to consider is self-correction, which has not been proved in humans, but experimentally. Recent studies inducing mosaic mouse embryos using a spindle assembly checkpoint inhibitor during the four- to eight-cell division, have shown that embryos eliminate abnormal cells by apoptosis, especially in the inner cell mass (Horton *et al.*, 2016). Embryos with a low rate of aneuploid/euploid cell lines have the same implantation and developmental rate than control euploid embryos, as demonstrated also in humans replacing mosaic blastocysts (Greco *et al.*, 2015). These studies point out the need of further research in the field before the additional advantages of selecting human embryos by PGS can be defined.

Déclaration publique d'intérêt

Both authors have no conflicts of interest to declare.

Bibliographie

- [1] Rubio MC, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, De los Santos MJ, Giles J, Labarta E, Domingo J, Crespo J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. *Fertil Steril* 2013;99:1400-7.
- [2] Rubio C, Rodrigo L, Bellver J, Castellón G, Guillen A, Vidal C, Giles J, Simon C. Improved clinical outcome in women between 38 and 41 years of age by 24-chromosome aneuploidy screening. O-148, *Fertil Steril* 2015; 104 (suppl. 1): e58.
- [3] Munné S, Grifo J, Wells D. Mosaicism: "survival of the fittest" versus "no embryo left behind". *Fertil Steril* 2016;105:1146-9.
- [4] Ubaldi F, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, Sapienza F, Cimadomo D, Giuliani M, Gravotta E, Vaiarelli A, Rienzi L. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study. *Hum Reprod* 2015;30: 2097-106.
- [5] Scott RT, Ferry K, Su J, Tao X, Scott K, Treff NR. Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study. *Fertil Steril* 2012; 97:870-5.
- [6] Bolton H, Graham SJ, Van der Aa N, Kumar P, Theunis K, Fernandez Gallardo E, Voet T, Zernicka-Goetz M. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. *Nature communications* | *Nat Commun*. 2016 Mar 29;7:11165. doi: 10.1038/ncomms11165.
- [7] Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Eng J Med* 2015;373:2089-90.

Anomalies de la réceptivité endométriale : quel impact ? Quelles explorations ? Quelle prise en charge ?

F. LEPELIER*, T. FRÉOUR, P. BARRIÈRE
(Nantes)

Mots clés : réceptivité endométriale, échecs d'implantation

INTRODUCTION

Bien que les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) aient considérablement évolué depuis la première naissance issue de FIV en 1978 les résultats restent modestes et ont peu progressé au cours des dix dernières années. Selon Robert Edwards, « l'implantation serait la dernière frontière en AMP » [1]. Le « screening » chromosomique des embryons étant de plus en plus efficient la recherche fondamentale et clinique se tourne maintenant vers le versant endométrial de l'implantation.

CHU de Nantes - Service de médecine et biologie de la reproduction -
34 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes

* Correspondance : Florence.leperlier@chu-nantes.fr

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES ÉCHECS D'IMPLANTATION : CAUSES EMBRYONNAIRES/CAUSES UTÉRINES

La majorité des conceptions naturelles débouchent sur une absence de grossesse : des études basées sur le don de sperme indiquent que les chances de grossesse dans des conditions optimales sont de 40 % par cycle [2, 3], ce chiffre diminuant avec l'âge de la femme.

Les données concernant les échecs d'implantation en fertilité spontanée sont bien entendu difficiles à évaluer, Wilcox en 1999 rapportait tout de même qu'un tiers des avortements spontanés précoces interviennent au stade préclinique [4].

Fox résume ainsi l'efficacité limitée de la reproduction dans l'espèce humaine puisque seulement 25 % des fécondations permettent une naissance vivante, alors que 15 % aboutissent à des avortements spontanés précoces, 30 % à des avortements infracliniques et 30 % à des échecs de fécondations [5].

Les échecs répétés d'implantation sont définis en FIV par l'absence de survenue d'une grossesse clinique après le transfert d'au moins 4 embryons de bonne qualité sur au moins 3 cycles de traitement chez une patiente de moins de 40 ans [6].

Ces échecs sont principalement dus à des aneuploïdies embryonnaires [7] dont la fréquence augmente avec l'âge maternel [8] et également chez les couples infertiles [9].

Il existe néanmoins des causes endométriales aux échecs d'implantation qui sont l'objet de nombreux travaux de recherche.

II. ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE L'ENDOMÈTRE

L'endomètre est constitué par un épithélium prismatique uni stratifié (cilié ou non selon le stade fonctionnel) avec sa lame basale, des glandes utérines, un tissu conjonctif (stroma) hautement spécialisé riche en cellules contenant les vaisseaux sanguins, notamment les artères spiralées qui sont des branches des artères utérines, ainsi qu'un système de drainage veineux.

La couche basale recouvrant le myomètre permet la régénération de la couche fonctionnelle après les règles.

La composition cellulaire de l'endomètre varie selon les phases du cycle menstruel et pendant la grossesse.

III. PHYSIOLOGIE DE L'IMPLANTATION EN CYCLE SPONTANÉ/DIALOGUE BLASTOCYSTE-ENDOMÈTRE/FENÊTRE D'IMPLANTATION

Une grossesse ne pourra survenir que si un blastocyste viable s'implante sur un endomètre réceptif.

L'implantation embryonnaire résulte d'un « dialogue » complexe et sophistiqué entre le blastocyste et l'endomètre qui débute dès les premiers stades de maturation ovocytaires [10] et qui est sous la dépendance des sécrétions des hormones stéroïdiennes. Elle comprend plusieurs phases [11] : orientation de l'embryon, apposition puis adhésion du blastocyste à l'épithélium endométrial et invasion du stroma.

III.a. Mécanismes hormonaux

La progestérone et les estrogènes sont les modulateurs hormonaux principaux du développement endométrial. Leurs récepteurs sont exprimés par le stroma et l'épithélium à des niveaux variables en fonction de la phase du cycle. Les concentrations de ces deux hormones, le niveau d'expression de leurs récepteurs et l'activité de coactivateurs ou de corépresseurs associés s'articulent pour permettre une maturation endométriale optimale [12].

L'hyperestradiolémie progressive de la phase folliculaire permet la prolifération de l'endomètre et l'acquisition des récepteurs à la progestérone, puis la progestérone sécrétée en phase lutéale entraîne la transformation de l'épithélium prolifératif en sécrétoire.

III.b. Modifications morphologiques induites

Au début du processus d'implantation, les cellules épithéliales endométriales ne se divisent plus et deviennent sécrétoires, les glandes se développent et sécrètent du glycogène, les artérioles deviennent hélicoïdales.

Au moment où le blastocyste s'accôle à l'endomètre il existe un accroissement localisé de la perméabilité vasculaire et une prolifération, hyperplasie et différenciation des fibroblastes du stroma, ce qui constitue la réaction déciduale qui touche toute l'épaisseur de l'endomètre sauf la couche basale.

Le blastocyste va ensuite s'enfouir dans la déciduale.

III.c. Mécanismes moléculaires de l'implantation

Ils sont actuellement en cours d'élucidation. Ils font appel à des interactions complexes « en cascade » entre d'une part les cellules trophoblastiques, et d'autre part les cellules épithéliales, déciduales, immunitaires et la matrice extracellulaire (MEC) de l'endomètre maternel. Ces interactions cellulaires utilisent divers médiateurs, tels que des facteurs de croissance, des protéinases et leurs inhibiteurs, des composants de la MEC, des molécules d'adhésion (intégrines, cadhérines) et des hormones.

En effet, les cellules déciduales et les glandes endométriales sécrètent des facteurs de croissance et divers autres métabolites nécessaires à l'implantation de l'embryon. Le blastocyste quant à lui exprime à son tour des facteurs de croissance et de nombreux récepteurs permettant les interactions tissulaires avec l'épithélium utérin.

Les interactions moléculaires entre le blastocyste et l'organisme maternel s'effectuent tout au long du processus d'implantation.

Échanges de signaux préimplantatoires

Avant même l'apposition : EPF (*Early Pregnancy Factor*) et hCG sécrétés par le blastocyste, apparition dès le stade morula de récepteurs au facteur de stimulation des colonies (CSF), au facteur de croissance épithélial (EGF), au facteur d'inhibition de la leucémie (LIF) et à l'E-cadhérine.

L'embryon produit également l'interleukine 1(IL-1) qui permet son orientation lors de l'apposition et qui est nécessaire à la production du LIF dans l'utérus.

Au cours de la phase préimplantatoire, l'épaisseur des glycoprotéines de surface (glycocalyx) ainsi que la répulsion électrostatique entre le blastocyste et l'endomètre diminueraient, favorisant l'implantation.

Échanges blastocyste et épithélium utérin

Plusieurs facteurs jouent un rôle dans les phases d'apposition puis d'adhésion, les plus étudiés sont l'IL-1 embryonnaire, qui se lie à son récepteur exprimé à la surface des cellules épithéliales de l'endomètre et le LIF, qui est synthétisé par les cellules épithéliales et dont le récepteur est exprimé par l'embryon ; il permettrait la différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste.

Échanges blastocyste et endomètre (invasion trophoblastique)

Les cellules trophoblastiques sécrètent des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des activateurs du plasminogène qui agissent sur la MEC, la rendant plus perméable à son invasion.

Après la destruction de la membrane basale, le trophoblaste envahit le tissu conjonctif utérin déidualisé, notamment par le biais d'intégrines (molécules d'adhérence cellulaire) [13].

III.d. La période de réceptivité endométriale, aussi nommée « fenêtre d'implantation »

Elle dure dans l'espèce humaine du 20^e au 24^e jour d'un cycle naturel [14] c'est-à-dire de 7 à 11 jours après le pic ovulatoire de LH.

L'ouverture de cette fenêtre d'implantation dépend de l'expression de chimiokines, métalloprotéases, molécules d'adhésion, facteurs de croissance et cytokines pro-inflammatoires [15].

Elle est caractérisée par l'apparition de microprotusions (pino-podes) au pôle apical des cellules épithéliales de l'endomètre. Un des rôles fonctionnels de ces protrusions serait notamment l'absorption du fluide utérin, rapprochant le blastocyste de l'endomètre et l'immobilisant. À ce stade, le blastocyste peut encore être éliminé par lavage. Il existe également une hypothèse stipulant que la progestérone et les œstrogènes produits par le blastocyste seraient responsables d'un œdème colmatant la cavité utérine déjà aplatie. Ce qui contribuerait également à pousser mécaniquement le blastocyste contre l'épithélium utérin.

IV. IMPLANTATION EN FÉCONDATION *IN VITRO* (FIV)/ ASYNCHRONISME EMBRYON-ENDOMÈTRE

La synchronisation blastocyste/endomètre est primordiale pour garantir une implantation réussie.

La stimulation en vue de FIV modifie les taux de progestérone et d'œstrogènes, le ratio entre ces deux hormones et l'expression endométriale de leurs récepteurs par rapport à un cycle spontané [16].

Ces taux hormonaux élevés altèrent la phase lutéale et le potentiel d'implantation de l'endomètre, avec une avance de maturation

endométriale généralement détectée [17]. Cet effet négatif doit être contré par une supplémentation de la phase lutéale [18].

Plusieurs études cliniques concernant soit des transferts d'embryons congelés issus de don d'ovocytes [19, 20] soit des transferts frais après hyperstimulation contrôlée [21, 22] retrouvent les meilleurs taux de grossesse quand l'asynchronie entre âge embryonnaire et imprégnation en progestérone de l'endomètre est inférieure à 1,5 jours et une absence de grossesse clinique au-delà de 3 jours.

Une étude récente a comparé les profils histologiques d'endomètres de patientes fertiles avec ceux de patientes fertiles sous traitement hormonal (donneuses d'ovocytes) et de patientes infertiles prises en charge en FIV [23], mettant en évidence des altérations importantes de l'architecture des endomètres soumis à l'hyperstimulation ovarienne.

L'expression du génome endométrial est également modifiée en cas d'hyperstimulation hormonale [24].

L'endomètre implantatoire en cours de FIV peut être désynchronisé et subir des modifications histologiques et génomiques, ce qui entraînerait des diminutions de chance de grossesse et pourrait potentiellement être impliqué dans des pronostics obstétricaux et périnataux défavorables après AMP [25].

Il est donc essentiel, encore plus en AMP qu'en fertilité spontanée, de pouvoir explorer les causes endométriales des anomalies d'implantation pour proposer à nos patientes des prises en charge adaptées personnalisées.

V. EXPLORATIONS DE LA RÉCEPTIVITÉ ENDOMÉTRIALE

Différentes méthodes existent pour évaluer la réceptivité endométriale, notamment dans un contexte de prise en charge en AMP.

V.a. Histologiques

Anatomopathologie standard

Noyes [26] avait décrit sur des biopsies réalisées chez 300 femmes les changements histologiques de l'endomètre selon le moment du cycle. Sa classification reste toujours d'actualité de nos jours puisqu'elle

permet une analyse morphologique et fonctionnelle des différents types cellulaires de l'endomètre.

Cette technique présente néanmoins des limites, notamment la restriction de l'étude à un petit fragment de l'endomètre, la subjectivité de l'analyse anatomopathologique et la diminution de performance à certains moments du cycle, notamment dans les deux jours qui suivent l'ovulation et en milieu de phase lutéale, puisqu'à ces deux périodes les changements morphologiques endométriaux sont minimales [27].

Elle nécessite par ailleurs la réalisation d'une biopsie de l'endomètre et n'est donc pas réalisable sur le cycle d'un transfert embryonnaire.

Étude des pinopodes

Ces protrusions de l'épithélium endométrial visibles en microscopie électronique semblent se développer au moment de la fenêtre d'implantation et dans la zone d'apposition du blastocyste. Néanmoins, l'utilisation pratique de ce marqueur est limitée par la nécessité d'une biopsie d'endomètre étudiée au microscope électronique, la brièveté de leur fenêtre d'expression et la subjectivité de leur étude [28].

V.b. Échographie

Au moment du déclenchement d'un cycle de FIV, un endomètre en « triple feuillet » présume de meilleures chances de grossesse qu'un endomètre hyperéchogène [29, 30].

Les études tentant de définir une association statistique entre épaisseur de l'endomètre et taux de grossesse en FIV sont plus contradictoires sauf pour des mesures extrêmes [31].

V.c. Hystérocopie

Une hystérocopie diagnostique peut être réalisée sur point d'appel échographique à la recherche d'une anomalie anatomique intracavitaire qui sera alors traitée chirurgicalement. Elle est aussi proposée à titre systématique avant une procédure de FIV, couplée ou non à une biopsie d'endomètre, bien que cette procédure n'ait pas montré d'amélioration des taux de grossesse dans une étude randomisée contrôlée récente [32].

V.d. Marqueurs moléculaires

De nombreux marqueurs ont été identifiés comme potentiels marqueurs de l'implantation, notamment les cellules *Natural Killer* (NK), des cellules d'adhésion moléculaire, des cytokines, des facteurs de croissance, la calcitonine et des gènes homéobox [33].

Ces marqueurs sont recherchés soit sur une biopsie d'endomètre réalisée sur un cycle précédant le transfert embryonnaire, soit sur un prélèvement de fluide utérin qui peut alors être réalisé sur le cycle du transfert.

Des auteurs ont en effet démontré que le secrétome utérin contenait des molécules diverses et en quantités variables selon la phase du cycle, ces molécules étant présentes dans le fluide utérin à des taux différents des taux sériques [34]. Il a également été mis en évidence des diminutions des taux de certains marqueurs (PP14 ; MUC-1) en cas d'avortements spontanés répétés [35, 36] ou d'infertilité (LIF) [37].

Les cellules NK (*Natural Killer*) utérines sont des lymphocytes granulaires ayant une fonction immunitaire. Elles prolifèrent pendant le cycle menstruel et constituent 70 % des leucocytes endométriaux au moment de l'implantation [38]. Ces cellules, qui facilitent l'invasion trophoblastique, pourraient jouer un rôle dans les échecs d'implantation et les avortements spontanés précoces [39].

Néanmoins la littérature reste controversée sur l'utilisation des cellules NK comme marqueurs de l'implantation, notamment concernant les seuils à prendre en compte [40].

L' $\alpha V\beta 3$ **intégrine** est une molécule d'adhésion cellulaire qui interagit avec des ligands de la MEC. Une expression aberrante de cette molécule est retrouvée en cas de pathologies entraînant des défauts d'implantation, notamment endométriose, hydrosalpinx ou endométrite chronique [5]. Une diminution de son expression a également été mise en relation avec des échecs inexplicables de FIV [41].

La **glycodéline** (anciennement protéine 14 placentaire) est une protéine sécrétée par l'endomètre glandulaire exprimée pendant et après la fenêtre d'implantation dont le rôle a été suspecté dans l'implantation avec des résultats contradictoires [5].

Mucin 1 (MUC-1) est une autre glycoprotéine localisée à la surface de l'épithélium endométrial mais absente des cellules exprimant les pinopodes ; il s'agirait d'une molécule anti-adhésive qui jouerait un rôle dans la localisation de la zone d'apposition du blastocyste [42].

La surexpression d'une **aromatase** (p450arom) pourrait être un facteur prédictif d'échec d'implantation en FIV [43]. Des inhibiteurs de

l'aromatase ont dans ce contexte été proposés pour améliorer les résultats chez des patientes en échec de FIV.

Le **facteur LIF** (*Leukemia inhibitory factor*) est une interleukine 6 impliquée dans les phases d'adhésion et d'invasion de l'implantation [44]. Le dysfonctionnement de cette molécule pourrait entraîner des défauts d'implantation [45] et l'utilisation de LIF recombinant d'origine humaine (r-hLIF) a été proposée dans les échecs répétés d'implantation, sans que les études cliniques ne parviennent à démontrer une supériorité par rapport à un placebo [46].

De nombreuses autres molécules ont été pressenties comme potentiels marqueurs de l'implantation, notamment des prostaglandines, des cyclo-oxygénases, la glycoprotéine MUC-1, le facteur de croissance placentaire.

L'implantation étant une continuité de plusieurs événements, ses marqueurs sont probablement multiples et d'actions combinées sur cette période.

V.e. Approche génomique

Il est possible de caractériser les différentes phases du cycle menstruel par leur profil génomique [47] et les gènes impliqués dans l'implantation sont étudiés par de nombreuses équipes.

Le déchiffrement du transcriptome (profil ARN) de l'endomètre humain a permis de mieux appréhender les processus biologiques et les mécanismes moléculaires intervenant dans l'endomètre au moment de l'implantation.

Des anomalies du profil génomique et/ou transcriptomique ont notamment été mises en évidence chez des patientes endométriosiques [48] ou en cas de cancer endométrial [49] et des profils particuliers ont pu être associés aux endomètres après hyperstimulation ovarienne contrôlée ou en cas de traitement hormonal substitutif en vue de transfert d'embryon congelé [50].

Une équipe espagnole a finalement établi une signature génomique d'un endomètre réceptif dont est issu un test diagnostique pouvant être proposé dans les échecs d'implantation [51].

Plus récemment encore, l'étude des micro-ARM (MiRANs) s'est développée pour évaluer la réceptivité endométriale et ses pathologies [52]. Ces micro-ARN sont des petites séquences non codantes d'ARN de 18 à 25 nucléotides qui régulent l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Ils sont sécrétés dans le fluide utérin.

Certains de ces micro-ARN (hsa-miR-30b et hsa-miR-30d) sont up-régulés dans l'endomètre en fenêtre implantatoire, tandis que d'autres (hsa-miR-494 et hsa-miR-923)) y sont down-régulés [53] ; des anomalies de l'expression de ces ARN ont été décrites chez des patientes en échec d'implantation.

VI. TESTS DISPONIBLES, PRISE EN CHARGE PROPOSÉE ET VALIDITÉ CLINIQUE

a) Le test ERA® (*Endometrial Receptivity Array*) est basé sur le profil transcriptomique de l'endomètre, il possède de fortes sensibilité et spécificité, et une reproductibilité proche de 100 % [51].

Il consiste à étudier les ARN transcrits de 238 gènes spécifiques de la réceptivité endométriale après extraction à partir d'une biopsie d'endomètre réalisée à pic de LH + 7 jours en cycle spontané ou après 5 jours de progestérone en cycle substitué.

Ce test a été validé chez des patientes en échec d'implantation et possède une reproductibilité allant jusqu'à 40 mois.

Il faut néanmoins noter que les résultats de ce test sont normaux chez des patientes porteuses d'endométriase, qui représente pourtant une cause connue de défaut de réceptivité endométriale [54].

Le test ERA distingue les endomètres « pré-réceptifs », « réceptifs » ou « postréceptifs », ce qui permet d'ajuster l'introduction de la progestérone sur les cycles substitués.

Il est actuellement commercialisé par la société Igenomix®.

Une étude clinique internationale multicentrique prospective randomisée contrôlée est en cours actuellement (Clinical trials.gov, identifier : NCT01954758) qui compare les taux de grossesse et d'implantation chez des patientes en premier cycle de FIV-ICSI en randomisant 3 pratiques : transfert frais *versus* vitrification embryonnaire et transfert décalé avec un traitement substitutif habituel *versus* vitrification embryonnaire et transfert décalé personnalisé selon les résultats du test ERA.

b) L'équipe de Montpellier [55] a rapporté le profil transcriptomique de plus de 6 000 gènes à partir de deux biopsies d'endomètre réalisées le jour de la ponction et le jour du transfert embryonnaire chez 15 patientes. Chez les patientes ayant une progestéronémie au jour du déclenchement > 1,5 ng/dl, la proportion de gènes dont l'expression varie entre les deux biopsies est plus faible, pouvant faire

évoquer une avance de maturation endométriale chez ces patientes et une possible désynchronisation du dialogue embryon/endomètre.

L'étude des 54 gènes cibles de l'implantation n'a par contre pas révélé de différences d'expression selon le taux de progestérone au jour du déclenchement.

c) Une équipe parisienne s'est intéressée aux facteurs immunitaires de l'implantation, faisant le constat que la phase d'apposition du blastocyste nécessitait une activation immunitaire de l'endomètre tandis que la phase suivante d'invasion était au contraire rendue possible par une tolérance immunitaire locale. Des anomalies de cette séquence pourraient expliquer certains échecs d'implantation. Cette équipe a développé un test commercialisé par la firme MatriceLab Innove® et consistant à rechercher dans une biopsie d'endomètre, réalisée en fenêtre implantatoire d'un cycle naturel ou substitué, les expressions des ARN messagers de certains de ces facteurs : l'interleukine 15 qui joue un rôle dans la maturation des cellules NK utérines, l'interleukine 18 qui permet l'angiogénèse et le TWEAK (TNF *Weak inducer of apoptosis*) et son récepteur Fn-14 (*fibroblast growth factor-inducible molecule 14*) ainsi qu'un dosage en immuno-histochimie des cellules CD56+ [56].

Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle ont été publiés récemment [57] à propos des résultats de ce test chez 394 patientes en échec d'implantation en FIV. Les profils endométriaux étaient définis en « pas d'anomalies » (18,3 %) ou « hyper-activés » (56,6 %) ou « hypo-activés » (25 %) avec proposition, pour les profils pathologiques, d'une thérapeutique personnalisée pour le transfert suivant.

Le taux de naissance vivante chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement personnalisé était de 39,8 %.

Une étude prospective randomisée est en cours concernant ce test (NCT-02262117).

d) Le test E-tegrity® est commercialisé par la firme Innovative Reproductive Solutions®, il quantifie l' $\alpha v\beta 3$ intégrine dans une biopsie d'endomètre et est proposé comme test clinique d'évaluation de la réceptivité endométriale, bien qu'aucune étude clinique n'ait réussi à mettre en évidence de variations d'expression de cette intégrine entre femmes fertiles et infertiles [58].

e) Le test EFT (*Endometrial Function Test*) est commercialisé par une équipe de l'université de Yale ; il est basé sur des altérations de l'expression de la cycline E et de l'inhibiteur de kinase p27 [59].

f) La technique du « scratching » endométrial, qui consiste à réaliser une brèche dans l'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier

ou d'un cathéter de transfert en phase lutéale du cycle précédant un transfert embryonnaire, est réalisée de façon empirique dans les échecs d'implantation sans qu'aucune amélioration des taux de naissance vivante n'ait été démontrée dans les études réalisées [60].

g) L'endométrite chronique diagnostiquée sur une biopsie d'endomètre réalisée sous hystérocopie est retrouvée plus fréquemment chez les patientes en échec d'implantation [61]. L'efficacité d'un traitement antibiotique dans ce cas a été retrouvée au cours d'une étude rétrospective sur 106 femmes [62]. Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective randomisée.

CONCLUSION

La physiologie de l'implantation est de mieux en mieux étudiée, que ce soit en fertilité spontanée ou en AMP, ce qui permet la reconnaissance de nombreux facteurs pouvant jouer un rôle clé dans ce phénomène. Des anomalies de ces facteurs moléculaires ou géniques pourraient être impliquées dans les échecs d'implantation. Des tests permettant de les étudier et des thérapeutiques adaptées se développent et pourront permettre à l'avenir de proposer aux patientes en échec d'implantation une prise en charge personnalisée, ce qui, couplé à une généralisation des tests de diagnostic préimplantatoire permettant de garantir la compétence embryonnaire, lèvera, nous l'espérons, le dernier frein à une amélioration des taux de naissance après AMP.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Florence Leperlier, déclare ne pas avoir d'intérêt (financier ou en nature) direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en rapport avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online* 2006;13(6):887-904.
- [2] Ferrara I, Balet R and Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002;17(9):2320-4.
- [3] Achard V *et al.* Optimization of artificial inseminations with donor semen: a four-year experience. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(11): 877-83.
- [4] Wilcox AJ, Baird DD and Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(23): 1796-9.
- [5] Fox C *et al.* Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 2016;105(4):873-84.
- [6] Coughlan C *et al.* Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014;28(1):14-38.
- [7] Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of structural abnormalities. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183 Suppl 1:S55-8.
- [8] Hassold T *et al.* A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44(Pt 2):151-78.
- [9] Vaiarelli A *et al.* Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? *J Assist Reprod Genet* 2016; sous presse.
- [10] Emiliani S *et al.* Embryo-maternal interactive factors regulating the implantation process: implications in assisted reproductive. *Reprod Biomed Online* 2005;10(4):527-40.
- [11] Enders AC, Schlafke S, and Hendrickx AG. Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 1986;177(2):161-85.
- [12] Punyadeera C, Verbost P, and Groothuis P. Oestrogen and progesterin responses in human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(4):393-410.
- [13] Evain-Brion D. The 2 differentiation pathways of the human trophoblast. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29(7-8):497-502.
- [14] Bergh PA and Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril* 1992;58(3):537-42.
- [15] Evain-Brion D. Maternal endocrine adaptations to placental hormones in humans. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(428):12-6.
- [16] Papanikolaou EG *et al.* Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum Reprod* 2005;20(6):1541-7.
- [17] Kolibianakis E *et al.* Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002;78(5):1025-9.
- [18] Beckers NG *et al.* Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4186-92.
- [19] Rogers P *et al.* Uterine receptivity in women receiving steroid replacement therapy for premature ovarian failure: ultrastructural and endocrinological parameters. *Hum Reprod* 1989;4(4):349-54.
- [20] Navot D *et al.* The window of embryo transfer and the efficiency of human conception *in vitro*. *Fertil Steril* 1991;55(1):114-8.
- [21] Mandelbaum J *et al.* Timing of embryo transfer and success of pregnancy in the human. *Reprod Nutr Dev* 1988;28(6B):1763-71.
- [22] Ubaldi F *et al.* Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril* 1997;67(3):521-6.
- [23] Evans GE *et al.* Gene expression confirms a potentially receptive endometrium

- identified by histology in fertile women. *Hum Reprod* 2012;27(9):2747-55.
- [24] Liu Y *et al.* Gene expression profiling of human peri-implantation endometria between natural and stimulated cycles. *Fertil Steril* 2008;90(6):2152-64.
- [25] Pandey S *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):485-503.
- [26] Noyes RW and Haman JO. Accuracy of endometrial dating; correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses. *Fertil Steril* 1953;4(6):504-17.
- [27] Diedrich K *et al.* The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update* 2007;13(4):365-77.
- [28] Quinn CE and Casper RF. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 2009;15(2):229-36.
- [29] Sher G *et al.* Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991;6(2):232-7.
- [30] Fanchin R *et al.* New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74(2):274-81.
- [31] Momeni M, Rahbar MH, and Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of *in vitro* fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci* 2011;4(3):130-7.
- [32] El-Toukhy T *et al.* Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10038):2614-21.
- [33] Achache H and Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):731-46.
- [34] Bhusane K *et al.* Secrets of Endometrial Receptivity: Some Are Hidden in Uterine Secretome. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75(3):226-36.
- [35] Dalton CF *et al.* Endometrial protein PPI4 and CA-125 in recurrent miscarriage patients; correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 1998;13(11):3197-202.
- [36] Hey NA *et al.* MUC1 in secretory phase endometrium: expression in precisely dated biopsies and flushings from normal and recurrent miscarriage patients. *Hum Reprod* 1995;10(10):2655-62.
- [37] Mikolajczyk M *et al.* The assessment of LIF in uterine flushing--a possible new diagnostic tool in states of impaired fertility. *Reprod Biol* 2003;3(3):259-70.
- [38] Bulmer JN *et al.* Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 1991;6(6):791-8.
- [39] Quenby S *et al.* Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14(9):2386-91.
- [40] Lash GE *et al.* Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2016;116: 50-9.
- [41] Tei C *et al.* Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment. *J Assist Reprod Genet* 2003;20(1):13-20.
- [42] Carson DD *et al.* Embryo implantation. *Dev Biol* 2000;223(2):217-37.
- [43] Brosens J *et al.* High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod* 2004; 19(2):352-6.
- [44] Dimitriadis E *et al.* Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *Int J Dev Biol* 2010;54(2-3):313-22.
- [45] Ledee-Bataille N *et al.* Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. *Hum Reprod* 2002;17(1):213-8.
- [46] Brinsden PR *et al.* Recombinant human leukemia inhibitory factor does not improve implantation and pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques in women with recurrent unexplained implantation failure. *Fertil Steril* 2009;91(4 Suppl):1445-7.
- [47] Talbi S *et al.* Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology* 2006;147(3):1097-121.
- [48] Matsuzaki S. DNA microarray analysis in endometriosis for development of more effective

targeted therapies. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:1139-53.

[49] Habermann JK *et al.* Genomic instability influences the transcriptome and proteome in endometrial cancer subtypes. *Mol Cancer* 2011;10:132.

[50] Simon C *et al.* Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high- or standard-dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles. *Hum Reprod* 2005;20(12):3318-27.

[51] Diaz-Gimeno P *et al.* The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2013;99(2):508-17.

[52] Vilella F *et al.* Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. *Development* 2015;142(18):3210-21.

[53] Altmae S *et al.* MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reprod Sci* 2013;20(3):308-17.

[54] Garcia-Velasco JA *et al.* Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):647-54.

[55] Haouzi D *et al.* Endometrial receptivity profile in patients with premature progesterone

elevation on the day of HCG administration. *Biomed Res Int* 2014;951937.

[56] Petitbarat M *et al.* TWEAK appears as a modulator of endometrial IL-18 related cytotoxic activity of uterine natural killers. *PLoS One* 2011;6(1):e14497.

[57] Ledee N *et al.* The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2016;75(3):388-401.

[58] Coughlan C *et al.* Endometrial integrin expression in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization and its relationship to pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2013;100(3):825-30.

[59] Kliman HJ *et al.* Optimization of endometrial preparation results in a normal endometrial function test (EFT) and good reproductive outcome in donor ovum recipients. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(7-8):299-303.

[60] Santamaria X, Katzorke N, and Simon C. Endometrial 'scratching': what the data show. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(4):242-9.

[61] Quaas A and Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(2):69-76.

[62] Cicinelli E *et al.* Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30(2):323-30.

Le *freeze all* : quelles indications en 2016 ?

H. GRONIER^{1,2 *}, J.P. AYEL¹
(Paris)

Mots clés : freeze all, vitrification, transfert d'embryons congelés

INTRODUCTION

Dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP), ces dernières années ont été marquées par des progrès importants en biologie de la reproduction. Désormais, en 2016, une sélection embryonnaire est réalisable en routine par l'amélioration des conditions de culture embryonnaire prolongée, dans le but de favoriser les transferts uniques et de diminuer le risque de grossesses multiples. Le développement de la technique de vitrification embryonnaire

1. Hôpital des Diaconesses - Centre de fertilité - 18 rue du Sergent Bauchat - 75012 Paris
2. Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction - Boulevard de l'hôpital - 75013 Paris

* Correspondance : heloise.gronier@aphp.fr

permet désormais de pouvoir différer ce transfert embryonnaire électif en maintenant la qualité et le potentiel implantatoire des embryons vitrifiés [1].

Par opposition à la stratégie conventionnelle de transfert d'embryon frais après la ponction ovocytaire, se définit la stratégie dite de *freeze all*. Celle-ci consiste en la congélation de l'ensemble de la cohorte embryonnaire d'une tentative de fécondation *in vitro*, avec transfert différé d'embryon(s) congelé(s). Évidemment, la condition *sine qua non* d'application de cette stratégie est la maîtrise de la vitrification embryonnaire pour atteindre l'objectif d'un taux de survie des blastocystes vitrifiés supérieur à 95 % [1].

Nous exposerons d'abord les indications consensuelles de *freeze all* en 2016 puis discuterons de la tendance actuelle à vouloir élargir ces indications.

I. INDICATIONS CONSENSUELLES DE *FREEZE ALL* EN 2016

Il s'agit des situations pour lesquelles les chances de grossesse après un transfert d'embryon(s) frais sont diminuées ou pour lesquelles le transfert frais pourrait être délétère pour la patiente.

I.a. L'hyperstimulation ovarienne

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne représente la complication iatrogène majeure de l'assistance médicale à la procréation. La prévalence de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne est estimée entre 1 et 14 % des cycles de fécondation *in vitro* [2]. L'apparition d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) représente un facteur de mauvais pronostic pour la survenue d'une grossesse après transfert frais et induit un sur-risque de fausse couche spontanée. Les mécanismes suspectés sont l'hyperestradiolémie (qui induit une hypertrophie endométriale), l'élévation prématurée de la progestérone et l'implication de facteurs inflammatoires.

De plus, la survenue d'une grossesse suite au transfert d'embryon frais chez une patiente présentant une HSO induit un risque de récurrence de l'HSO, tardivement, pouvant engager le pronostic vital de

la patiente. C'est pourquoi, chez les patientes présentant une HSO, une congélation de l'ensemble de la cohorte embryonnaire est recommandée et prouvée comme bénéfique [3].

Néanmoins, certains auteurs préconisent chez les patientes à risque d'HSO en protocole antagoniste la réalisation d'un déclenchement par agonistes de la GnRH, avec possibilité de transfert frais si rajout de faibles doses d'hCG, notamment si la qualité embryonnaire ne permet pas une congélation satisfaisante, entraînant un risque d'HSO supérieur à celui d'un déclenchement par agonistes seuls mais inférieur à celui d'un déclenchement par hCG [4]. Or dans ce cas, les chances d'implantation restent inférieures en transfert frais avec faibles doses d'hCG par rapport à la stratégie de *freeze all*. Ainsi, en cas de risque d'HSO, il faut préférer un *freeze all* avec si possible un déclenchement par agonistes seuls.

I.b. L'élévation prématurée de la progestérone

L'élévation prématurée de la progestérone a été montrée comme facteur péjoratif d'implantation, induisant une avance de la maturation endométriale et donc un asynchronisme entre l'endomètre et l'embryon [5, 6]. Ainsi, en cas de progestéronémie élevée (dont le seuil doit être validé centre par centre, seuil fréquemment entre 1,5 et 2 ng/ml), il est préférable de procéder à un transfert différé pour améliorer les chances de grossesse [7].

II. INDICATIONS DE *FREEZE ALL* EN COURS D'ÉVALUATION EN 2016

II.a. Les échecs d'implantation

La définition de l'échec d'implantation varie selon les études. Actuellement, la définition la plus consensuelle serait l'absence de survenue de grossesse après le transfert de 6 embryons de bonne qualité. Une étude récente, certes non randomisée mais d'effectif satisfaisant et ayant étudié les taux de naissance après transfert de blastocystes, relève chez 269 patientes (106 patientes ayant bénéficié d'un *freeze all* versus 163 témoins ayant bénéficié d'un transfert frais puis congelé) une nette supériorité de la stratégie de *freeze all*. En effet, cette

étude montre un odds ratio d'obtention de naissance vivante à 3,8 (95 % CI 2,1-7,2), avec un odds ratio de taux cumulé de naissance vivante à 1,9 (95 % CI 1,1-3,3, $p = 0,0287$) [8]. Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective randomisée.

II.b. Le cumul embryonnaire

Bien qu'actuellement interdit par la législation française, le cumul embryonnaire permet de distinguer une phase de stimulation-ponction, d'une phase d'implantation. Cette stratégie permet ainsi l'utilisation de citrate de clomiphène pour la phase de stimulation pour potentialiser la réponse à bas coût économique, en s'affranchissant de l'effet endométrial délétère. Cette stratégie de cumul n'a pour l'instant pas été évaluée par des études randomisées prospectives, mais pourrait être un axe de réflexion des années futures.

II.c. L'ensemble des patientes ?

La généralisation de la stratégie du *freeze all* pose débat [9]. En effet, l'hyperstimulation contrôlée représente pour certains un environnement défavorable au transfert embryonnaire, alors même que le transfert est l'étape cruciale du parcours d'AMP. Or, en 2016, cette étape n'est pas encore maîtrisée avec des taux d'implantation encore trop faibles. Les mécanismes délétères sur l'implantation invoqués sont :

- l'hyper-estrogénie induite qui modifie la maturation endométriale [10, 11] ;
- l'augmentation des contractions utérines [12] qui diminue les chances d'implantation [13] ;
- l'augmentation même faible de la progestéronémie.

Une étude récente a comparé de manière prospective mais non randomisée, chez 351 patientes sans élévation de la progestérone ($Pg < 1,5$ ng/ml), un transfert frais à un transfert différé ($n = 179$), en protocole substitutif [14]. Cette étude a mis en évidence la supériorité de la stratégie *freeze all* avec un taux d'implantation de 26,5 *versus* 19,9 % et un taux de grossesse clinique de 46,4 *versus* 35,9 % et un taux de grossesse évolutive de 39,7 *versus* 31,1 %. Cette même équipe a montré que la stratégie de *freeze all* pour ces patientes au total était plus rentable en termes de coût efficacité, mais encore une fois il s'agit d'une étude prospective non randomisée [15].

Enfin, certains auteurs pensent que le climat d'hyperstimulation contrôlée serait responsable d'une augmentation des risques obstétricaux tels que la prééclampsie, les petits poids de naissance, la prématurité... En effet, les risques obstétricaux d'une grossesse unique obtenue par FIV sont plus élevés que pour une grossesse unique spontanée, sans que les mécanismes physiopathologiques de ces risques soient clairement établis [16].

CONCLUSION

Les avancées de la biologie de la reproduction ont permis de modifier les stratégies conventionnelles d'assistance médicale à la procréation. La vitrification embryonnaire a permis l'émergence de la stratégie de *freeze all*, différant le transfert embryonnaire de la ponction pour augmenter les chances d'implantation. Cette stratégie est actuellement de pratique courante chez les patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne ou présentant une élévation prématurée de la progestéronémie, mais est actuellement mise à l'épreuve pour d'autres indications comme les échecs d'implantation, le cumul embryonnaire, voire en systématique. Néanmoins, cette stratégie doit être validée par des études prospectives randomisées, en prenant en compte les situations tout venant où la qualité embryonnaire n'est pas toujours optimale. Enfin, si le transfert d'embryon congelé devient systématique, il est urgent de réaliser des études prospectives randomisées pour prouver la supériorité d'un protocole de stimulation par rapport aux autres parmi les protocoles spontanés, stimulés ou artificiels.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Cobo A, de los Santos MJ, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1138–1146.e1.
- [2] Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Feb;27(2-3):121–8.
- [3] Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, *et al*. Fresh *versus* Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):523–33.
- [4] O'Neill KE, Senapati S, Maina I, Gracia C, Dokras A. GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Sep;33(9):1175–84.
- [5] Kiliçdag EB, Haydardedeoğlu B, Cok T, Hacivelioglu SO, Bagis T. Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Apr;281(4):747–52.
- [6] Huang R, Fang C, Xu S, Yi Y, Liang X. Premature progesterone rise negatively correlated with live birth rate in IVF cycles with GnRH agonist: an analysis of 2,566 cycles. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):664–670.e2.
- [7] Sonigo C, Dray G, Roche C, Cédric-Durnerin I, Hugues J-N. Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2014 Aug;29(2):177–86.
- [8] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Freeze-all can be a superior therapy to another fresh cycle in patients with prior fresh blastocyst implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2014 Sep; 29(3):286–90.
- [9] Roque M. Freeze-all policy: is it time for that? *J Assist Reprod Genet*. 2015 Feb;32(2): 171–6.
- [10] Groothuis PG, Dassen HHNM, Romano A, Punyadeera C. Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. *Hum Reprod Update*. 2007 Aug;13(4):405–17.
- [11] Kutlu T, Ozkaya E, Ayvaci H, Devranoglu B, Sanverdi I, Sahin Y, *et al*. Area under curve of temporal estradiol measurements for prediction of the detrimental effect of estrogen exposure on implantation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2016 Jul 25. Sous presse.
- [12] Zhu L, Li Y, Xu A. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Sep;27(9):2684–9.
- [13] Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, Righini C, de Ziegler D, Frydman R. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Jun;15 Suppl 1:90–100.
- [14] Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1190–3.
- [15] Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Cost-Effectiveness of the Freeze-All Policy. *JBRA Assist Reprod*. 2015;19(3):125–30.
- [16] Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Oct;18(5):485–503.

La progestérone diagnostique et thérapeutique

C. SONIGO¹*, H. GRONIER², J. BÉNARD¹, A. SEROKA¹, C. VINOLAS¹,
I. CÉDRIN-DURNERIN¹, M. GRYNBERG¹
(Bondy, Paris)

Mots clés : progestérone, soutien de la phase lutéale, stimulation de l'ovulation, fécondation in vitro, transfert d'embryon congelé

INTRODUCTION

Sécrétée essentiellement par le corps jaune, la progestérone est l'hormone clé de la phase lutéale. Elle joue un rôle fondamental dans l'implantation et le maintien de la grossesse. Une production inadéquate de progestérone, que ce soit une augmentation excessive en phase folliculaire ou un déficit en phase lutéale peut être à l'origine

1. Hôpital Jean Verdier - Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité - 93140 Bondy
2. Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction - Boulevard de l'hôpital - 75013 Paris

* Correspondance : charlotte.sonigo@gmail.com

d'une infertilité ou d'une diminution du taux de grossesse lors des processus d'aide médicale à la procréation (AMP). Ainsi, le dosage de la progestérone est souvent recommandé afin de détecter un taux inadapté et d'ajuster la prise en charge, ce qui permet d'améliorer les chances de grossesse.

Après un rappel sur la physiologie de la progestérone et de sa sécrétion au cours de la stimulation de l'ovulation, nous exposerons l'intérêt du dosage de la progestérone en fonction des différentes situations rencontrées en infertilité. Enfin, nous verrons les indications thérapeutiques de la progestérone en infertilité.

I. PHYSIOLOGIE DE LA PROGESTÉRONNE

I.a. La progestérone en phase lutéale

La progestérone, fabriquée à partir du cholestérol, est un composant précoce de la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne. Elle est sécrétée de manière pulsatile principalement par les cellules lutéales du corps jaune, stimulées par la LH, puis par l'hCG en cas de grossesse. Les concentrations plasmatiques en phase lutéale varient entre 3 et 20 ng/ml. Le principal rôle de la progestérone est la préparation de l'utérus à l'implantation puis le maintien de la grossesse. Alors que l'estradiol, sécrété en phase folliculaire, permet une prolifération des cellules endométriales, la sécrétion post-ovulatoire de progestérone induit la décidualisation des cellules endométriales et détermine le timing de la fenêtre d'implantation (période très courte du jour 5 au jour 8 post-ovulation où l'endomètre devient réceptif et apte à l'implantation d'un blastocyste). Elle est ensuite essentielle au maintien de la grossesse. Ainsi, un déficit en progestérone en phase lutéale peut être à l'origine d'une infertilité, d'un défaut d'implantation ou d'une diminution du taux de grossesse lors des processus d'AMP.

Une production inadéquate de progestérone peut être secondaire à une déficience primaire du corps jaune. On parle alors d'une insuffisance lutéale primaire, souvent retrouvée dans les insuffisances ovariennes, mais ce concept n'est pas consensuel.

La cause la plus fréquente de baisse de la progestérone en phase lutéale est liée à un défaut de stimulation du corps jaune. Cette situation peut être primaire, comme les hypogonadismes hypogonadotropes, ou secondaires aux différents protocoles de stimulation

de l'ovulation. En effet, l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) s'associe à une production supra-physiologique d'estradiol, à l'origine d'une baisse de LH par rétrocontrôle négatif, ce qui induit un défaut de stimulation du corps jaune et une phase lutéale courte. Cette insuffisance lutéale est retrouvée dès que la stimulation est multifolliculaire [1]. Lors des processus de FIV/ICSI, la ponction ovarienne, la modification de sécrétion de la LH par l'utilisation des agonistes de la GnRH et l'hyper-estradiolémie pouvant atteindre des taux supérieurs à 10 fois la normale entraînent systématiquement une phase lutéale anormale [2].

1.b. La progestérogène en phase folliculaire

La sécrétion de progestérogène n'est pas nulle en phase folliculaire. Elle est produite à de faibles concentrations, essentiellement par les cellules de la granulosa matures du follicule dominant stimulées par la FSH et LH. Dans le cas des HOC, cette production est majorée par rapport à un cycle non stimulé, car la masse des cellules de la granulosa est plus importante du fait de l'augmentation de nombre de follicules en croissance. Parfois, cette augmentation de progestérogène peut être trop importante et avoir un impact négatif sur les chances de grossesse. Cette élévation de la progestérogène en fin de phase folliculaire n'a pas d'impact sur la qualité ovocytaire, comme en témoignent les études effectuées dans le modèle du don d'ovocytes, mais réduit la réceptivité endométriale et induit, ainsi, une diminution des taux de grossesse [3]. Certains facteurs, tels qu'un taux d'estradiol élevé le jour du déclenchement de l'ovulation, une forte réponse à la stimulation, des doses importantes de FSH ou l'administration de produits à activité LH en fin de stimulation, influencent cette augmentation excessive progestérogène [3].

Par ailleurs, la production surrénalienne de progestérogène participe, modestement, aux taux sanguins circulant en phase folliculaire sauf dans les cas de bloc enzymatique surrénalien partiel en 21 hydroxylase, où il a été rapporté des séries de cas diagnostiqués devant des taux élevés de progestérogène après désensibilisation hypophysaire [4].

II. INDICATIONS DE DOSAGE DE LA PROGESTÉRONNE

Le dosage de la progestéronne peut faire partie du bilan de base d'infertilité et du monitoring des cycles de stimulations de l'ovulation, afin de détecter une production inadaptée de progestéronne.

Le dosage de la progestéronne est communément prescrit en début de phase folliculaire, lors du bilan d'infertilité. Devant une progestéronne anormalement élevée, il faut toujours éliminer un bloc surrénalien en réalisant un dosage de la 17 hydroxyprogestéronne complété par un test au synacthène si besoin. En dehors de toute stimulation de l'ovulation, le dosage de la progestéronne peut également être prescrit en phase lutéale, classiquement huit jours avant la date présumée des règles. Une élévation de la progestéronne supérieure à 3 ng/ml est pathognomonique de la présence d'un corps jaune. Ainsi, devant des cycles irréguliers, le dosage de la progestéronne permet de confirmer ou non la présence de cycles ovulatoires. Une progestéronne > 3 ng/ml mais < 10 ng/ml permet de diagnostiquer une « insuffisance lutéale primaire », pouvant être impliquée dans l'infertilité. Cependant le dosage de la progestéronne pouvant varier en fonction de la trousse de dosage utilisée, la définition d'un seuil de progestéronémie permettant de parler d'insuffisance lutéale n'est pas établie [5].

Il semble intéressant de doser la progestéronne systématiquement en cours d'HOC afin de détecter une élévation excessive et prématurée de progestéronne pouvant avoir un impact négatif sur les taux de grossesse. La stratégie de « freeze all », rendue possible grâce au développement de la technique de vitrification embryonnaire, permettant désormais de pouvoir différer ce transfert embryonnaire tout en maintenant la qualité et le potentiel implantatoire des embryons vitrifiés [6], est le plus souvent proposé dans cette situation. En effet, il a été montré que lorsque le taux de progestéronne au déclenchement est > 2 ng/ml, les taux de grossesse sont significativement meilleurs lorsque le transfert est différé par rapport à un transfert frais [7].

Cependant, il existe beaucoup d'incertitude sur la valeur seuil de la progestéronne au-delà de laquelle le taux de l'implantation diminue, celle-ci variant dans la littérature entre 0,8 et 2 ng/ml [3]. Dans les publications les plus récentes, un seuil de 1,5 ng/ml est le plus souvent retenu, ce qui correspond à environ 5 à 10 % des cycles [3]. Il existe de nombreuses trousse de dosages par chimiluminescence de la progestéronne. Les études comparant les résultats obtenus avec ces différentes trousse montrent une importante dispersion des résultats

dans les valeurs basses de progestérone observées en phase folliculaire [5]. Ainsi, l'application d'un seuil de progestérone en fin de phase folliculaire doit donc absolument tenir compte de la technique de dosage utilisé, ce qui rend l'analyse de la littérature difficile.

Enfin, dans le cadre des protocoles de traitement hormonal substitutif (THS) pouvant être prescrit avant transfert d'embryons congelés (TEC), un taux de progestérone entre 10 et 30 ng/ml semble optimum pour l'implantation et la bonne évolutivité de la grossesse [8]. Des taux plus faibles ou plus élevés induisent une désynchronisation de la fenêtre d'implantation néfaste à la bonne évolutivité de la grossesse [9]. Ainsi, le monitoring de la progestéronémie en cours de protocole THS est nécessaire afin de pouvoir adapter la prescription de progestérone [8]. Par ailleurs, les études soulignent la très grande hétérogénéité des taux sanguins mesurés dans une population de patientes recevant le même traitement, traduisant des différences notables d'absorption et de métabolisme entre les patientes ou de compliance au traitement [10].

III. LA PROGESTÉRONNE EN THÉRAPEUTIQUE

Ainsi, afin de pallier un défaut de production de progestérone en phase lutéale, un soutien de la phase lutéale (SPL) est souvent nécessaire. Alors qu'il est systématique en cas d'HOC pour FIV, les indications ne sont pas consensuelles dans les autres situations. Ce SPL peut être réalisé par des produits stimulant le corps jaune (hCG) ou par de la progestérone. Afin d'améliorer les chances de grossesses et de faciliter l'observance et la tolérance du traitement, il existe actuellement plusieurs galéniques de progestérone disponibles (Tableau I), chaque produit présentant des avantages et des inconvénients.

III.a. Soutien de la phase lutéale au cours des stimulations de l'ovulation hors FIV

En dehors de toute stimulation de l'ovulation, l'administration de progestérone en phase lutéale est conceptuellement intéressante chez les patientes présentant une déficience primaire du corps jaune. Néanmoins, il n'y a pas d'études réalisées dans cette indication uniquement, ce qui ne permet pas de confirmer ce bénéfice attendu.

Tableau I - Progestérone disponible pour le soutien de l'ovulation en France

	Nom	Voie d'administration	Dosage	Remboursement	AMM
Progestérone naturelle	Progestan [®] Utrogestan [®] Estima [®] ...	Vaginale, orale Vaginale, orale	100, 200 mg 2-3/j	Oui	Oui
	Crinone [®]	Gel, vaginale	80 mg 1/j	Non	Oui
	Progiron [®]	SC	25 mg 1/j	Non	Oui
Caproate d'hydroxyprogestérone	Progestérone retard Pharlon [®]	IM	500 mg 1/7 j	Oui	Oui
Dydrogestérone	Duphaston [®]	Orale	10 mg 2/j	Oui	Non

Dans le cadre des infertilités idiopathiques, l'intérêt de la progestérone en phase lutéale est débattu [11].

Chez les patientes anovulatoires présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'objectif de l'induction de l'ovulation est l'obtention d'un seul follicule mature. Ainsi, les concentrations d'estradiol en fin de phase folliculaire restent physiologiques et il n'y a donc pas, a priori, d'insuffisance lutéale secondaire. Il a effectivement été montré que les taux de naissance étaient identiques, avec et sans SPL, chez les patientes SOPK, que l'ovulation soit induite par citrate de clomiphène ou par gonadotrophines exogènes [12].

Lorsque la stimulation est bi-folliculaire, la phase lutéale est significativement plus courte et les taux de LH significativement plus bas [1] ; ainsi un SPL est nécessaire, et ce surtout si le taux d'estradiol au déclenchement est > 800 mg/ml [13].

Un soutien de la phase lutéale systématique lors des stimulations pour inséminations intra-utérines est souvent proposé. Cependant, la littérature n'est pas consensuelle. Une méta-analyse publiée en 2013, reprenant plus de 1 900 cycles, retrouve plus de naissances vivantes lorsqu'un SPL par progestérone est réalisé (odds ratio 2,11 [1,21-3,67]), surtout lorsque la stimulation a été réalisée avec des gonadotrophines exogènes (OR 1,77 [1,2-2,6]) [14]. Cependant, plusieurs études randomisées récentes ne confirment pas ces résultats [11, 15].

Ainsi, il n'existe pas de consensus sur l'apport d'un soutien de la phase lutéale lors des stimulations en dehors de la FIV. Il semblerait que ce soutien doive être réalisé ou non en fonction de l'intensité de la réponse à la stimulation : pas de soutien lors des stimulations unifolliculaires, soutien lors des stimulations multifolliculaires.

III.b. Soutien de la phase lutéale après hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV

La phase lutéale étant systématiquement altérée lors des HOC pour FIV, le SPL est systématique car il augmente significativement les taux de grossesses (OR 1,83 [1,29-2,61]) et de naissances vivantes (OR 2,95 [1,02-8,56]) en FIV par rapport au placebo [16]. Le SPL peut être réalisé, avec des résultats identiques en termes de grossesses évolutives et de naissances vivantes, par des injections d'hCG stimulant le corps jaune ou par l'administration de progestérone [16]. Le soutien de la phase lutéale par hCG induisant un risque élevé de syndrome d'hyperstimulation de l'ovulation, la progestérone est le plus souvent utilisée dans cette indication. Il n'y a pas d'intérêt à ajouter des œstrogènes en association [16].

Le jour de l'introduction de la progestérone n'est pas tout à fait consensuel. Débuter la progestérone le jour de la ponction ou le lendemain donne un meilleur taux de grossesse que si l'on démarre la veille de la ponction [17]. Ainsi, l'introduction idéale de la progestérone se situerait entre le soir de la ponction et les trois jours suivants [18].

La progestérone naturelle est la seule à avoir actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le SPL en France. Afin d'améliorer l'efficacité, l'observance et la tolérance du traitement, plusieurs galéniques de progestérone naturelle sont actuellement disponibles (Tableau I). Ainsi, la progestérone peut être administrée par voie vaginale, sous forme d'ovules, de gel ou d'anneau (ce dernier n'étant pas disponible en France). Il existe également des formes injectables, par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Il ne semble pas y avoir de supériorité d'une voie d'administration par rapport à une autre en termes de taux de grossesses [16, 19]. Cependant, chaque voie d'administration présente des avantages et des inconvénients. Par exemple, le gel par voie vaginale (Crinone®) est mieux toléré que les ovules, mais son absorption diminue au moment des rapports sexuels [10].

L'isomère de la progestérone, la dydrogestérone (Duphaston®) utilisé par voie orale, présente moins d'effets secondaires que la progestérone naturelle utilisée par voie orale ou vaginale [20]. Ce traitement n'a pas l'AMM pour le SPL mais est de plus en plus utilisé, avec des résultats intéressants. Une méta-analyse récente retrouve une efficacité comparable (risque relatif de grossesses cliniques (1,04 ; [0,92-1,18]) et une meilleure tolérance que pour la progestérone administrée par voie vaginale [21].

La durée de prescription de la progestérone en SPL n'est également pas consensuelle. En effet, bien que dans la majorité des centres le SPL par progestérone soit poursuivi pendant tout le premier trimestre de la grossesse, cette stratégie ne semble pas apporter de bénéfice [22]. En effet, d'après une méta-analyse publiée en 2012, les taux de grossesses évolutives (OR 0,97 [0,90-1,05]), de taux de naissances vivantes (OR 0,95 [0,86-1,05]) et de fausses couches spontanées (OR 1,01 [0,74-1,38]) sont identiques, que le SPL soit arrêté au premier test de grossesse ou poursuivi au cours du premier trimestre [23].

III.c. La progestérone dans le cas des protocoles THS avant transfert d'embryon(s) congelé(s)

Plusieurs protocoles de préparation endométriale sont actuellement possibles avant le transfert d'embryons congelés (TEC). Il est possible de réaliser le transfert en cycle spontané, après stimulation simple de l'ovulation, ou lors d'un protocole utilisant un THS, avec des résultats a priori identiques en termes de taux de grossesses et de naissances vivantes [24, 25]. Le protocole THS présente l'avantage d'être possible pour toutes les patientes et de faciliter l'organisation des centres. Cependant, l'absence de corps jaune rend l'administration de progestérone obligatoire pendant tout le premier trimestre de la grossesse.

Plusieurs protocoles de THS pour TEC sont actuellement proposés, rendant l'analyse de la littérature difficile. Il existe une importance notable de la dose et de la voie d'administration de la progestérone, la voie intramusculaire et les fortes doses de progestérone semblant être plus efficaces [26-29]. Cependant, le modèle du don d'ovocytes a bien montré que c'est le timing d'introduction de la progestérone par rapport au transfert qui joue le rôle primordial pour l'établissement d'une grossesse [17], plus que les doses ou les voies d'administration des estrogènes et de la progestérone utilisées pour préparer l'endomètre.

CONCLUSION

Le dosage de la progestérone est utile dans diverses situations rencontrées en infertilité et en AMP. En cours d'HOC, le monitoring de la progestérone permet de diagnostiquer une élévation anormale de la progestérone en fin de phase folliculaire, et ainsi de prendre des mesures adéquates afin de ne pas altérer les chances de grossesse. Cependant, si le dosage est réalisé en routine, une analyse de ses données propres est nécessaire pour déterminer le seuil associé à une diminution des taux de grossesse avant de décider de différer le transfert embryonnaire. Dans le cadre des TEC, le dosage de la progestérone permet d'adapter la dose et le mode d'administration de la progestérone prescrite.

D'un point de vue thérapeutique, le SPL est systématique dans certaines indications, comme les HOC pour FIV. Dans le cadre des stimulations simples, il semblerait que le SPL est utile lorsque la stimulation est multifolliculaire, quelle que soit l'indication, ou lorsqu'il existe une insuffisance lutéale primaire, mais des études complémentaires sont utiles afin de valider cette stratégie.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, Eijkemans MJ, Fauser BC. Low-dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod Oxf Engl* 2001;16:846–54.
- [2] Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, *et al.* Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF* 1984;1:3–23.
- [3] Sonigo C, Dray G, Roche C, Cédric-Durnerin I, Hugues J-N. Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2014; 29:177–86. doi:10.1016/j.rbmo.2014.03.027.
- [4] Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Brooks B, Algur N, Gal M, Zylber-Haran E, *et al.* Elevated serum progesterone levels during pituitary suppression may signify adrenal hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1997;67:959–61.
- [5] Patricot MC, Badonnel Y, Boudou P, Lacroix I, Mathian B, Mathieu E, *et al.* [Validity of immunochemical methods for bloody progesterone: a study performed in 1998]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:201–10.
- [6] Cobo A, de los Santos MJ, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012;98:1138–1146.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1107.
- [7] Healy MW, Patounakis G, Connell MT, Devine K, DeCherney AH, Levy MJ, *et al.* Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertil Steril* 2016;105:93–99.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.015.
- [8] Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online* 2015;31:180–91. doi:10.1016/j.rbmo.2015.05.005.
- [9] Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1395–9. doi:10.1007/s10815-015-0546-7.
- [10] Merriam KS, Leake KA, Elliot M, Matthews ML, Usadi RS, Hurst BS. Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial. *Int J Endocrinol* 2015;2015: 685281. doi:10.1155/2015/685281.
- [11] Karadag B, Dilbaz B, Karcaaltincaba D, Sahin EG, Ercan F, Karasu Y, *et al.* The effect of luteal-phase support with vaginal progesterone on pregnancy rates in gonadotropin and clomiphene citrate/intra-uterine insemination cycles in unexplained infertility: A prospective randomised study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2016:1–6. doi:10.3109/01443615.2016.1154511.
- [12] Yazici G, Savas A, Tasdelen B, Dilek S. Role of luteal phase support on gonadotropin ovulation induction cycles in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2014;59:25–30.
- [13] Tavaniotou A, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reprod Biomed Online* 2006;13:326–30.
- [14] Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, *et al.* Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1373–80. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.034.
- [15] Peeraer K, D’Hooghe T, Laurent P, Pelckmans S, Delvigne A, Laenen A, *et al.* Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: a randomized multicenter study. *Fertil Steril* 2016. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.07.1096.
- [16] Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004830. doi:10.1002/14651858.CD004830.
- [17] Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo

transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006359. doi:10.1002/14651858.CD006359.pub2.

[18] Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, Hill MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* 2015;103:939–946.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.125.

[19] Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PLoS One* 2016; 11:e0151388. doi:10.1371/journal.pone.0151388.

[20] Malhotra J, Krishnaprasad K. Open-label, Prospective, Investigator Initiated Study to Assess the Clinical Role of Oral Natural or Synthetic Progesterone During Stimulated IUI Cycles for Unexplained Infertility. *J Clin Diagn Res JCDR* 2016;10:QC08-10. doi:10.7860/JCDR/2016/17058.7106.

[21] Barbosa MWP, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:161–70. doi:10.1002/uog.15814.

[22] Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reprod Biomed Online* 2014;28:330–5. doi:10.1016/j.rbmo.2013.10.022.

[23] Liu X-R, Mu H-Q, Shi Q, Xiao X-Q, Qi H-B. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol*

Endocrinol RBE 2012;10:107. doi:10.1186/1477-7827-10-107.

[24] Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Macklon NS, Cohen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:458–70. doi:10.1093/humupd/dmt030.

[25] Groenewoud ER, Cohen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, *et al.* A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31:1483–92. doi:10.1093/humrep/dew120.

[26] Alsbjerg B, Polyzos NP, Elbaek HO, Povlsen BB, Andersen CY, Humaidan P. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reprod Biomed Online* 2013;26:133–7. doi:10.1016/j.rbmo.2012.10.012.

[27] Haddad G, Sague DA, Maxwell R, Thomas MA. Intramuscular route of progesterone administration increases pregnancy rates during non-downregulated frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24:467–70. doi:10.1007/s10815-007-9168-z.

[28] Kaser DJ, Ginsburg ES, Missmer SA, Correia KF, Racowsky C. Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril* 2012;98:1464–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.007.

[29] Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2014;29 Suppl 1:S1-14-16. doi:10.1016/S1472-6483(14)50063-6.

État des lieux des greffes utérines

P. PIVER*, T. GAUTHIER, Y. AUBARD
(Limoges)

Mots clés : greffe utérine, AMP, grossesse

Cinq équipes seulement ont réalisé, à ce jour, une procédure de transplantation utérine (TU) chez la femme

La première a été réalisée en Arabie saoudite de façon isolée, il y a 12 ans. Il s'agissait d'une femme de 26 ans ayant subi une hystérectomie d'hémostase. Le prélèvement utérin avait été effectué chez une donneuse vivante de 46 ans. La procédure chirurgicale s'était malheureusement compliquée d'une plaie urétérale chez la donneuse. La vascularisation veineuse insuffisante du greffon avait été prolongée par des veines saphènes. La receveuse était traitée par une triple immunosuppression standard. Le greffon, nécrosé, a été retiré au 90^e jour. L'équipe expliquait cette nécrose par une torsion du pédicule

CHU de Limoges - Hôpital de la mère et de l'enfant -
8 avenue Dominique Larrey - 87042 Limoges

* Correspondance : pascal.piver@chu-limoges.fr

utérin [1]. Toutefois, un rejet aigu ne pouvait être éliminé, d'autant plus qu'un épisode de rejet avait nécessité plus tôt l'utilisation d'anticorps polyclonaux.

L'équipe turque du Dr Özkan a réalisé en août 2011 une ATU chez une jeune patiente de 23 ans ayant un syndrome de Rokitansky, après un prélèvement utérin chez une femme de 22 ans en état de mort cérébrale. L'équipe a pu bénéficier de conditions favorables puisque l'utérus a été le premier organe prélevé, avant les organes vitaux, ce qui n'est pas envisageable en France. Le temps d'ischémie froide a pu ainsi être le plus réduit possible, bien qu'il ne soit pas précisé. Le prélèvement utérin comportait « en bloc » l'utérus, une collerette vaginale et les pédicules iliaques communs. L'organe a été irrigué ex vivo par une solution de l'université de Wisconsin. La TU était réalisée de façon orthotopique avec anastomoses vagino-vaginales et entre les pédicules hypogastriques de la donneuse et les pédicules iliaques externes de la receveuse. Le protocole d'immunosuppression était le suivant : induction par ATG suivi d'une trithérapie associant tacrolimus, MMF et prednisolone. La patiente a eu des règles au 2^e mois postopératoire. Aucun rejet n'était décrit au 12^e mois post-transplantation [2]. Le MMF était remplacé par l'azathioprine au 12^e mois. À 18 mois de la TU et après transfert embryonnaire, l'équipe a décrit la première grossesse intra-utérine après TU, malheureusement non évolutive avec une fausse couche spontanée à 5 semaines d'aménorrhée (SA). Cependant, la patiente, en plus des risques de fausse couche inhérents au transfert embryonnaire, présentait elle-même des facteurs de risques de fausse couche, soit une dysthyroïdie et une hyperhomocystéïnémie homozygote [3]. Par ailleurs, on peut s'interroger sur un potentiel impact négatif sur la grossesse d'une reconstruction vaginale par iléoplastie.

L'équipe du Pr Brännström à Göteborg, en Suède, la plus expérimentée dans le domaine de recherche sur la TU, a mis en place le premier essai clinique d'ATU avec donneuses vivantes. « *Uterus transplant project* » débuté en septembre 2012 concernait 9 patientes receveuses ayant choisi leurs donneuses, des parentes dans la plupart des cas. Le choix de donneuse vivante était justifié selon le Pr Brännström par leur expérience chez l'animal, par la faible disponibilité de donneuses en état de mort encéphalique et par un accès au don d'organe de son vivant culturellement plus aisé en Suède. Le prélèvement utérin, avec la préservation des artères et veines utérines, s'est avéré très complexe et peu reproductible. La chirurgie du prélèvement par laparotomie médiane était particulièrement longue, entre 10 heures et 13 heures, en raison de la complexité de la dissection

vasculaire étendue. La solution de préservation utilisée était le Custodiol HTK®. Une donneuse a été victime d'une fistule urétéro-vaginale, confirmant ainsi le potentiel risque chirurgical d'une telle procédure pour les donneuses vivantes [4]. La durée d'ischémie froide était de 1 à 2 heures. Les donneuses et les receveuses étaient ABO identiques. Les tests crossmatch préopératoires étaient négatifs. Aucun anticorps anti-HLA n'était présent. Le degré d'appariement HLA variait de 1/0 à 3/2. La transplantation était orthotopique, avec réalisation de 4 anastomoses entre veines utérines de la donneuse et veine iliaque externe de la receveuse et artères utérines (avec patch hypogastrique) de la donneuse et artères iliaques externes de la receveuse. La durée de la TU était d'environ 5 heures. Le traitement immunosuppresseur était le suivant : induction par ATG suivie d'une bithérapie associant tacrolimus et MMF. Les corticostéroïdes n'étaient prescrits que pendant la première semaine postopératoire. La prolongation du MMF était discutée au-delà de 6 mois. Un des objectifs de l'étude était de ne traiter les patientes que par le tacrolimus à partir du 7^e mois. Pour les receveuses, le taux de succès de la TU à 12 mois était de 78 % (7 succès de la transplantation, avec obtention de règles dans les 6 premiers mois, sur les 9 transplantations réalisées). Les deux échecs étaient un cas de nécrose précoce (patiente 9) et un cas d'infection (patiente 2), ayant tous les deux nécessité une explantation utérine, mais sans conséquence majeure sur la santé de ces patientes. La nécrose ischémique du greffon a été observée au 3^e jour postopératoire par le Doppler. Dans le cas de la patiente 2, l'infection du greffon a été suspectée au 33^e jour postopératoire devant des pertes vaginales, de la fièvre et des douleurs pelviennes. Un premier traitement par antibiotique a permis une résolution de la symptomatologie, mais une récurrence avec abcès profond et signes de septicémie a nécessité une explantation au 105^e jour post-TU.

Le suivi était bihebdomadaire le premier mois, puis tous les 15 jours jusqu'au 6^e mois, puis mensuel. Les sept patientes ayant été greffées avec succès ont eu leurs menstruations dans les 2 mois suivant la TU. Le suivi Doppler était sans particularité pour les 7 patientes. Durant la première année post-TU, 9 épisodes de rejet ont été détectés chez 5 patientes après biopsies cervicales. Le rejet était asymptomatique dans tous les cas. Huit des 9 épisodes étaient considérés comme des complications de grade II selon la classification de Clavien-Dindo [5]. Il s'agissait de rejets modérés avec présence de corps apoptotiques parmi les cellules malpighiennes, de spongiose de la membrane basale et d'infiltrations leucocytaires (neutrophiles et

lymphocytes) à l'interface stroma/épithélium. Les épisodes de rejet ont tous été réversibles et traités par corticostéroïdes intraveineux, puis par os. Les biopsies cervicales de contrôle à 15 jours du rejet étaient normales. Trois patientes ont pu être traitées uniquement par tacrolimus à partir du 7^e mois post-TU. Les quatre autres ont eu une trithérapie incluant tacrolimus, azathioprine et corticostéroïdes [6].

Deux autres équipes ont pratiqué des greffes d'utérus. Une chinoise, la donneuse était vivante, le prélèvement était robot-assisté. L'autre américaine, la donneuse était décédée mais l'utérus a été explanté quelques jours après pour un problème infectieux.

NAISSANCE APRÈS TRANSPLANTATION UTÉRINE CHEZ LA FEMME

La publication récente de la première naissance montre que la TU est désormais possible et envisageable [7]. La donneuse était âgée de 61 ans (ménopausée depuis 7 ans) et multipare. Elle était une amie de la receveuse (aucun lien de parenté). Cette dernière avait 35 ans et était atteinte d'un syndrome de Rokitansky atypique, comprenant une aplasie utéro-vaginale et un rein unique. L'aplasie vaginale a été traitée par simples dilatations. Les deux patientes avaient le même groupe sanguin (O+). Le crossmatch HLA était 3/2. La receveuse a obtenu des menstruations 43 jours après la TU. Deux épisodes de rejet modéré à J9 et à 6 mois ont été traités par corticostéroïdes. Onze embryons avaient été obtenus par 3 cycles de FIV avant la TU. La grossesse a été obtenue dès le premier transfert embryonnaire à un an de la TU. La patiente a été traitée au cours de sa grossesse par tacrolimus, azathioprine, prednisolone et acide acétylsalicylique 75 mg. La grossesse s'est déroulée normalement avec une croissance fœtale satisfaisante jusqu'à 31 SA. La patiente a pu maintenir son activité professionnelle tout au long de la grossesse. Toutefois, un épisode de rejet asymptomatique a été suspecté à 18 SA sur une biopsie cervicale systématique. L'épisode a été réversible après traitement par méthylprednisolone intra-veineux. À 31 SA et 5 jours, une césarienne a été réalisée en raison d'une prééclampsie débutante et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Lors de la césarienne, il semblait exister peu d'adhérences. L'enfant prématuré était eutrophe et pesait 1775 g. Le score d'Apgar (9-9-10) et le pH artériel au cordon (7,21) étaient normaux. La patiente quittait l'hôpital au 3^e jour post-césarienne et son

enfant sortait de l'unité de néonatalogie au 21^e jour. Les analyses anatomopathologiques du placenta et d'une biopsie utérine en cours de césarienne ne montraient pas d'inflammation.

Quatre autres naissances et deux fausses couches ont eu lieu, soit un taux global de succès de la procédure de plus de 50 % (5 naissances sur 9 TU).

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76:245-51.
- [2] Ozkan O, Akar ME, Ozkan O *et al.* Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril.* 2013;99:470-6.
- [3] Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B *et al.* Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2013;100:1358-63.
- [4] Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril.* 2014;101:1228-36.
- [5] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML *et al.* The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
- [6] Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J *et al.* Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril.* 2015;103:199-204.
- [7] Brännström M, Johannesson L, Bokström H *et al.* Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385:607-16.

Prise en charge du stress et des émotions associés à l'infertilité : la place des approches cognitivo-comportementales

N. RAPOPORT-HUBSCHMAN
(Paris)

Mots clés : stress, anxio-dépression, émotions, psychothérapies, infertilité

INTRODUCTION

Le rôle attribué aux facteurs psychiques dans les troubles de la fertilité a évolué avec les époques. Jusqu'au milieu du XX^e siècle, la notion d'infertilité psychogène était largement acceptée. Avec le développement des techniques diagnostiques et la découverte des causes organiques d'infertilité, la place laissée au psychisme, tout au moins dans la littérature scientifique, s'est transformée et les troubles psychologiques (anxiété, dépression) ont dans un premier temps été étudiés comme des conséquences de l'infertilité. Depuis la fin des années 90, de nombreuses études internationales se sont penchées sur les liens entre psychologie et infertilité [1].

16 rue Lauriston – 75116 Paris

Correspondance : nrapoport@yahoo.com

I. FACTEURS PSYCHIQUES ASSOCIÉS À L'INFERTILITÉ

Des études récentes révèlent que 50 % des patientes ayant recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) évaluent l'infertilité comme étant l'expérience la plus stressante de leur vie (*versus* 15 % des partenaires hommes) [2]. Les patientes sont en effet des femmes jeunes pour lesquelles l'infertilité est souvent l'occasion d'une première rencontre avec le monde médical (consultations répétées, tests diagnostiques multiples et intrusifs, confrontation à un diagnostic redouté).

Le parcours de fécondation *in vitro* (FIV) présente également des spécificités qui entraînent des difficultés psychologiques particulières. Il est caractérisé par des fluctuations répétées entre des émotions intenses, fluctuations décrites dans la littérature comme l'effet « montagnes russes » (alternance d'espoir et d'optimisme suivis par de brusques déceptions, sentiments de tristesse, voire dépression lorsque les résultats sont négatifs) [3]. Les patientes ont en effet de très fortes attentes (croyances en la toute-puissance de la technologie) face à des probabilités de résultat de l'ordre de 25 à 30 %. La FIV est également une des rares situations médicales dans laquelle le résultat ne se situe pas sur un continuum mais s'exprime au contraire de façon binaire (oui/non) : on ne peut bien évidemment pas être « un peu enceinte ».

Cette constellation, faite d'un investissement affectif intense, d'incertitude quant au résultat et de réactions émotionnelles fortes, qui alternent et se succèdent à chaque nouveau cycle, entraîne donc un *pattern* psychologique très particulier [4].

Au-delà des blessures narcissiques, des atteintes portées à leur identité sexuée, les états émotionnels les plus fréquents rapportés par les femmes en cours d'AMP sont faits de colère, culpabilité, humiliation, tristesse ou deuil. Une baisse de l'estime de soi, une atteinte de l'image de soi, ainsi que la sensation d'être en « *stand-by* » dans leur trajectoire de vie, familiale mais également personnelle et professionnelle sont fréquemment évoquées par les patientes et constituent des problématiques qui, si elles persistent pendant plusieurs années, peuvent aboutir à des troubles psychologiques du type anxiété et dépression.

Pour ce qui est de la dépression, il existe deux à quatre fois plus de symptômes dépressifs chez les femmes atteintes de troubles de la fertilité que dans des groupes contrôles. Le niveau de dépression le plus élevé est atteint après 2-3 ans d'infertilité [1].

Chez les hommes, on note également une augmentation de la prévalence des symptômes dépressifs. Par contre, à la différence de

leurs partenaires, dans le sexe masculin, le niveau d'anxiété ne paraît pas augmenter lors de l'AMP [5].

En termes d'intensité, les niveaux d'anxiété et de dépression observés chez les femmes lors des troubles de la fertilité sont comparables à ceux évalués dans les cancers et les maladies cardio-vasculaires. Ils sont par contre inférieurs à ceux existant dans les douleurs chroniques ou le VIH [6].

Stress et infertilité

Malgré son utilisation souvent abusive dans le langage courant, le terme « stress » recouvre une réalité psychologique et physiologique spécifique qui permet de mieux comprendre les liens existant entre certains mécanismes psychologiques et leurs répercussions physiologiques. Le terme « stress » englobe à la fois le stressor (la source de stress) et la réaction de stress, mentale ou physique. La réaction de stress correspond à l'ensemble des réponses d'un organisme soumis à des pressions ou contraintes de la part de son environnement. Pour un individu, une situation sera vécue comme stressante lorsqu'il percevra celle-ci comme dépassant ses ressources, ses capacités d'adaptation [6].

Pour les femmes qui découvrent leur difficulté à commencer une grossesse, l'infertilité, les traitements de l'infertilité et plus particulièrement la FIV, sont vécus, nous venons de le voir, comme une épreuve, une menace qui affecte leur identité, leur intégrité.

Certaines phases de la FIV représentent plus particulièrement des sources de stress : le résultat de la fécondation, l'annonce d'un bêta-hCG négatif, l'attente entre les cycles de FIV, mais surtout l'attente du résultat du bêta-hCG [7].

Certains travaux ont tenté d'identifier des caractéristiques psychologiques qui permettraient de prédire l'ajustement émotionnel à la FIV. Il semble que le sens donné à l'infertilité et le soutien social soient de bons prédicteurs de l'ajustement émotionnel, notamment à l'échec de FIV. L'optimisme, l'acceptation, la perception d'un soutien social disponible sont notamment des facteurs protecteurs [7]. À l'inverse, une tendance au neuroticisme ou névrotisme (la tendance à éprouver de manière durable des états émotionnels négatifs), des sentiments d'impuissance en situation de stress, une insatisfaction liée à la relation de couple, sont eux des facteurs de risque.

Depuis la fin des années quatre-vingt-dix, de nombreux travaux ont mis en évidence une relation bidirectionnelle entre stress et infertilité. Malgré le nombre important d'études publiées sur ce sujet,

les liens entre stress et fertilité restent complexes et controversés, cela essentiellement pour des raisons liées aux difficultés d'objectivation du stress, tant au niveau psychologique (évaluation psychométrique) que biologique (marqueurs sanguins, salivaires, hormonaux, etc.).

Il en découle deux points importants : le stress ainsi que les autres facteurs psychologiques précités (anxiété, dépression) ne sont bien évidemment pas LA cause unique de l'infertilité. Pour autant, les travaux scientifiques publiés ces vingt dernières années ont contribué à confirmer le rôle important joué par les facteurs psychologiques dans les troubles de la fertilité.

Dans les troubles de la fertilité comme dans d'autres pathologies, les travaux récents mettent en évidence les effets physiologiques du stress sur de nombreux mécanismes affectant la reproduction [8] : activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, inhibition du GnRH, altérations de l'immunité (cytokines, cellules NK). Ces perturbations peuvent affecter à leur tour les différentes étapes de la FIV que sont l'ovulation, la fécondation, et l'implantation.

Sur le plan clinique, dans une population de couples souhaitant débiter une grossesse, des études prospectives mettent en évidence un lien entre des niveaux plus élevés de stress chez la femme, mesurés par des marqueurs salivaires tels que cortisol et alpha-amylase [9, 10] et un délai plus important d'obtention des grossesses ainsi qu'un risque plus élevé d'infertilité.

Les revues de la littérature et méta-analyses [11-13] ont conclu que les facteurs psychosociaux tels que stress, anxiété, symptômes dépressifs et certains types de stratégies et mécanismes psychologiques utilisés pour faire face à l'adversité (*coping*) sont associés à une probabilité diminuée de grossesse.

II. IMPACT DES INTERVENTIONS PSYCHOLOGIQUES SUR L'INFERTILITÉ

Au-delà de la question d'une relation de causalité entre stress et infertilité, plusieurs travaux se sont également intéressés à l'impact de la prise en charge de la détresse psychologique sur la qualité de vie des patientes ainsi que sur le résultat des techniques de reproduction assistée.

Trois méta-analyses se sont penchées sur les effets des interventions psychologiques sur la qualité de vie des patientes et la probabilité de grossesse.

La première méta-analyse publiée en 2003 [14] concluait que les interventions psychosociales permettaient de réduire les émotions négatives, et plus particulièrement l'anxiété et la détresse liées à l'infertilité mais ne retrouvait pas d'effet sur la probabilité de grossesse.

La seconde méta-analyse publiée en 2005 [15] se centrait sur les différents types de formats des interventions psychologiques (individuelle, de groupe). Les résultats suggéraient que les interventions, individuelles comme de groupe, avaient un effet favorable en termes de réduction de la détresse émotionnelle et amélioreraient également les probabilités de grossesse.

Un effet positif des interventions psychologiques sur les taux de grossesse (pour les couples infertiles n'ayant pas encore débuté de prise en charge médicale) a été mis en évidence par la méta-analyse de 2009 [16] qui n'incluait que des études contrôlées.

La méta-analyse la plus récente publiée en 2015 [17] incluait quant à elle les 39 études publiées sur ce sujet entre 1978 et 2014. Ses résultats suggèrent que les femmes qui bénéficient d'une intervention psychologique ont une probabilité significativement plus élevée (RR 2,01) de commencer une grossesse que celles appartenant aux groupes contrôles et recevant un traitement standard ou une intervention de type contrôle. De façon significative, il apparaît que plus le niveau d'anxiété est diminué par l'intervention, plus les probabilités de grossesse augmentent.

Confirmant les résultats précédents, l'étude de 2015 note également un effet plus large des interventions de groupe sur la diminution de la détresse émotionnelle. En termes de type d'intervention, ce sont les interventions de type cognitivo-comportementales qui apparaissent comme les plus efficaces.

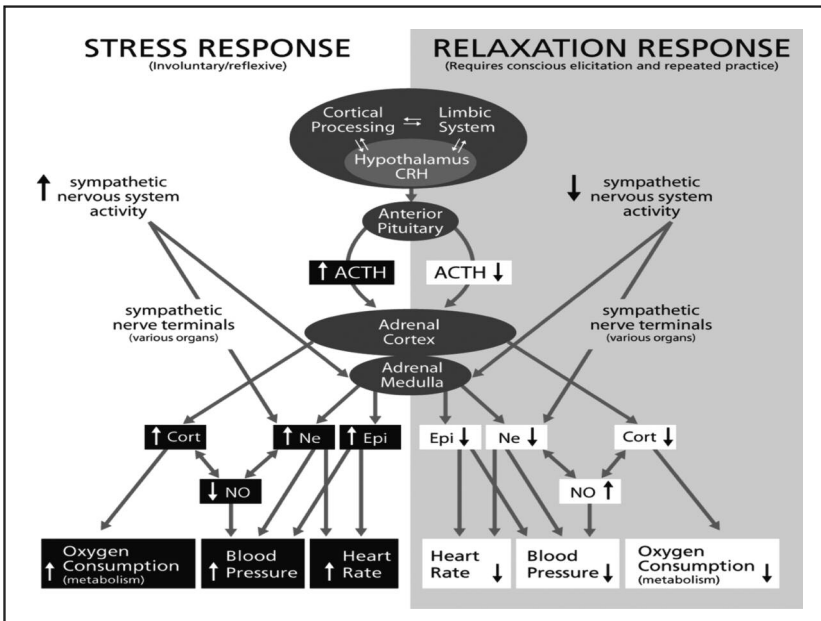
Ces approches cognitivo-comportementales validées associent 3 dimensions :

- 1) la **restructuration cognitive** (qui consiste en un travail sur les pensées négatives dysfonctionnelles) (Tableau I) ;
- 2) les techniques induisant une **réponse de relaxation** (ayant un effet physiologique direct) (Tableau II) ;
- 3) un travail sur le **soutien social** (qui permet de sortir de l'isolement induit par les troubles de la fertilité).

Tableau I - Cognitions dysfonctionnelles dans les troubles de la fertilité. Les cognitions dysfonctionnelles sont des pensées automatiques négatives qui affectent fortement l'humeur. Elles peuvent être identifiées en thérapie et remplacées par des pensées plus réalistes, adaptées à la situation

- Quelques exemples :
- « Si ça ne marche pas cette fois, ça veut dire que je n'aurai jamais d'enfant ».
 - « Si je ne peux pas avoir d'enfant je ne suis pas une vraie femme/un vrai homme ».
 - « Mon compagnon n'est pas affecté, cela signifie qu'il ne m'aime plus, ce n'est pas important pour lui ».
 - « Ma femme ne peut pas avoir de plaisir avec moi parce que je suis infertile ».

Tableau II - La réponse de relaxation s'oppose point par point aux effets physiologiques du stress. Alors que les effets du stress sont automatiques et involontaires, la réponse de relaxation demande à être mise en place consciemment et de façon répétée. Elle peut être induite par des approches du type relaxation musculaire progressive, training autogène de Jacobson, méditation, pleine conscience, yoga, etc.



Dusek JA et al., 2008 PLoS ONE

L'ensemble des travaux réalisés depuis l'avènement des techniques de reproduction assistée suggèrent donc qu'une prise en charge ciblée, utilisant des approches de type cognitivo-comportementale visant à diminuer le stress psychique et physiologique associé à l'infertilité peut, d'une part avoir un impact positif sur la qualité de vie des femmes, et d'autre part potentiellement augmenter leurs probabilités de grossesse.

CONCLUSION

L'infertilité et ses traitements sont associés à un stress psychologique considérable comme en attestent les chiffres significativement plus élevés de détresse psychologique, de dépression et d'anxiété dans les populations de femmes infertiles que dans la population générale.

Les travaux récents centrés sur les liens complexes entre stress, facteurs psychologiques et infertilité confirment le rôle important joué par les facteurs psychiques dans les troubles de la fertilité. Ils mettent également en évidence l'impact positif des interventions psychologiques, tant sur la qualité de vie des patientes que sur les probabilités de grossesse. Ils recommandent donc de proposer aux femmes souffrant d'infertilité une prise en charge psychologique, préféralement de type cognitivo-comportementale, parallèlement à la prise en charge médicale.

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):293-308.
- [2] Laffont I, Edelmann RJ. Psychological aspects of in vitro fertilization : a gender comparison. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* 1994;15(2):85-92.
- [3] Mahlstedt PP, Macduff S, Bernstein J. Emotional factors and the in vitro fertilization and embryo transfer process. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987;4(4):232-236.
- [4] Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med.* 1999;48(5):575-589.
- [5] Ying L, Wu LH, Loke AY. Gender differences in emotional reactions to in vitro fertilization treatment: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2015;33(2):167-179.
- [6] Lazarus RS, and Folkman S. *Stress, appraisal, and coping.* Springer publishing company, 1984.
- [7] Verhaak CM, Smeenk JMJ, Evers AWM, Kremer J a. M, Kraaimaat FW, Braat DDM. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):27-36.
- [8] Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makrigiannakis A, Lavasidis LG, Vrekoussis T, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):33-39.
- [9] Lynch CD, Sundaram R, Buck Louis GM, Lum KJ, Pyper C. Are increased levels of self-reported psychosocial stress, anxiety, and depression associated with fecundity? *Fertil Steril.* 2012;98(2):453-458.
- [10] Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1067-1075.
- [11] Matthiesen SMS, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2763-2776.
- [12] Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ.* 2011;342:d223.
- [13] Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update.* 2005;11(2):179-203.
- [14] Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med.* 2003; 57(12):2325-2341.
- [15] de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod.* 2005; 20(5):1324-1332.
- [16] Hämmerli K, Znoj H, Barth J. The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):279-295.
- [17] Dusek JA, Otu HH, Wohlhueter AL, *et al.* Genomic counter-stress changes induced by the relaxation response. *PLoS ONE.* 2008;3(7): e2576.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Quatrième partie
Gynéco-pathologie



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Mieux comprendre l'étiopathologie par la biologie moléculaire

B. BORGHESE^{1,2} *, D. VAIMAN², C. CHAPRON^{1,2}
(Paris)

Mots clés : endométriose, génétique, épigénétique, méthylation, code histone, miARN

L'endométriose est une maladie gynécologique touchant environ 10 % des femmes en âge de procréer et responsable de douleurs chroniques et d'infertilité. Elle est caractérisée par l'implantation de tissu endométrial fonctionnel en dehors de l'utérus. Il s'agit d'une maladie complexe dont la part de responsabilité des facteurs génétiques est importante et estimée à environ 50 %. La théorie du reflux menstruel est la plus communément admise pour expliquer la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. La persistance des implants endométriaux, leur croissance et leur potentiel invasif résultent de méca-

1. Hôpital Cochin AP-HP - Université Paris Descartes - Service de chirurgie gynécologique - 53 avenue de l'Observatoire - 75014 Paris
2. Institut Cochin - Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction U1016 Inserm - UMR 8104 CNRS - 24 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris

* Correspondance : bruno.borghese@aphp.fr

nismes cellulaires complexes touchant à l'inflammation, l'adhésion, l'angiogenèse et la prolifération, potentialisés par la production d'estrogènes et la permissivité du système immunitaire. Ces mécanismes sont encore mal compris, ce qui freine le développement de nouvelles thérapeutiques, notamment non hormonales. Cet article a pour objectif de dresser un bref panorama des altérations moléculaires rencontrées dans l'endométriose, avec un focus tout particulier sur les anomalies génétiques et épigénétiques, et d'examiner dans quelle mesure elles permettent de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie.

I. QUE NOUS APPREND LA GÉNÉTIQUE ?

L'endométriose est une maladie complexe pour laquelle des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au risque de son développement. La part de responsabilité des facteurs génétiques (héritabilité) a été estimée autour de 50 % par de larges études de jumeaux [1, 2]. Même si de nombreuses études portant sur des gènes candidats choisis pour leur rôle putatif dans la physiopathologie de la maladie ont été menées, leurs résultats n'ont généralement pas pu être répliqués ni confirmés [3, 4], situation fréquemment observée dans le domaine des maladies génétiques complexes comme l'endométriose. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer : la validité incertaine des hypothèses physiopathologiques testées, le fait que seuls quelques variants d'une petite quantité de gènes sont analysés, des groupes de patientes hétérogènes mélangeant différentes formes de la maladie ou différents stades, ou encore des effectifs trop faibles, inadéquats pour atteindre le seuil de significativité.

La première étape importante dans la compréhension des bases génétiques de l'endométriose a eu lieu au début des années 2000, grâce aux études de liaison pangénomiques, réalisées sans aucune hypothèse physiopathologique, et fondées sur l'analyse de familles [5-7]. Ces études d'analyse de liaison ont pour but de déterminer s'il existe des gènes majeurs de susceptibilité dans des familles de patientes atteintes d'endométriose. Deux régions chromosomiques ont été mises en évidence par ces études ; elles pourraient contenir des variants génétiques contribuant au risque de développer la maladie. Cependant, les LOD scores (moyen d'évaluer la liaison génétique) associés à ces deux régions n'atteignent pas les mêmes niveaux que ceux observés dans les maladies monogéniques (telles que la mucoviscidose, par

exemple), pour lesquelles l'analyse de liaison a été couronnée de succès. Cela suggère qu'il est peu probable qu'un seul gène « majeur » puisse être responsable du risque d'endométriome familiale.

La deuxième étape a été franchie dans les années 2010 avec l'avènement des études d'association pangénomiques (GWAS, *genome-wide association studies*). Ce type d'étude vise à identifier des variants génétiques fréquents (typiquement retrouvés dans plus de 1-5 % de la population), responsables de maladies complexes. À ce jour, cinq études GWAS ont été menées à partir de quatre larges collections biologiques indépendantes comportant entre 696 et 4 604 femmes d'origine japonaise et européenne [8-12]. Les méta-analyses reprenant les résultats de quatre GWAS ayant porté sur plus de 11 000 cas et plus de 30 000 témoins ont montré une association significative avec neuf régions génomiques, communes aux différentes populations : rs7521902 près de *WNT4* ; rs10859871 près de *VEZT* ; rs12700667 en 7p15.2, rs1537377 près de *CDKN2B-AS1*, rs7739264 près de *ID4*, et rs13394619 dans *GREB1*, rs1250248 dans *FN1*, rs4141819 en 2p14 et enfin rs6542095 dans *IL1A* [13-16].

Au total, ces analyses à grande échelle ont permis l'identification d'une dizaine de régions de susceptibilité expliquant à peine plus de 4 % de l'héritabilité. Ces résultats sont assez décevants en termes de nombre de régions découvertes, par comparaison à ceux obtenus pour d'autres maladies complexes, telles que le cancer du sein (> 60 régions identifiées à partir de 60 000 cas [17]), ou la maladie de Crohn (> 140 régions [18]). Il faut ici souligner que dans les études GWAS menées dans l'endométriome, la définition de la maladie était très variable, allant de la confirmation chirurgicale et histologique précise au diagnostic clinique seul, sur la base de symptômes évocateurs.

Les études GWAS ont tout de même permis de mettre en lumière quelques éléments nouveaux dans la physiopathologie de la maladie. D'abord, les études ayant inclus des cas confirmés chirurgicalement, et pour lesquels la classification rAFS était réalisée, ont montré que les effets génétiques étaient beaucoup plus importants pour les stades III/IV que pour les stades I/II [15]. L'étude réalisée avec l'effectif le plus large, portant sur plus de 3 000 patientes d'origine européenne avec un diagnostic confirmé chirurgicalement, a ainsi retrouvé que la variance due aux facteurs génétiques était plus importante pour les stades III/IV (31 %) que pour les stades I/II (15 %), suggérant une origine distincte pour ces deux sous-types. Les stades III/IV correspondent typiquement aux endométriomes ovariens et à l'endométriome profonde, alors que les stades I/II regroupent généralement les lésions péritonéales superficielles. Ensuite, même s'il reste beaucoup de travail

à mener pour comprendre quelles voies métaboliques sont perturbées par les variants génétiques incriminés et par quels mécanismes, les régions identifiées à ce jour sont assez bien définies sur le plan fonctionnel. Elles sont impliquées dans la croissance cellulaire induite par les estrogènes (*GREB1*), l'adhésion cellulaire, la migration, la croissance et la différenciation (*VEZT*, *FNT*) et l'inflammation (*IL1A*). La voie Wnt/ β -caténine semble également très importante quant à son implication, et en particulier celle du gène *WNT4*, dans le développement du tractus génital [19]. L'une des régions les plus significatives (une région intergénique localisée en 7p15.2 comportant le polymorphisme rs12700667) est également associée à la répartition de la masse adipeuse dans l'organisme (déterminée par le rapport taille-hanches ajusté sur l'indice de masse corporelle) dans une étude GWAS totalement indépendante de l'endométriose [20]. Il existe donc indubitablement des régions génétiques communes à ces deux caractères phénotypiques et un rôle certain de la voie Wnt/ β -caténine [14].

II. QUEL EST LE RÔLE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE ?

L'impact des mécanismes épigénétiques est suspecté depuis longtemps par l'analyse des études d'expression comparant l'endomètre des femmes endométriosiques à celui des femmes saines, en se basant sur l'analyse des voies métaboliques dérégulées et l'ontologie des gènes retrouvés différenciellement exprimés [21]. L'épigénétique regroupe plusieurs mécanismes complexes, incluant la méthylation de l'ADN, le code histone et les micro-ARNs.

II.a. La méthylation de l'ADN

À ce jour, seules deux études ont été publiées avec pour objectif d'évaluer la méthylation globale en comparant l'endomètre eutopique avec l'endomètre ectopique. La première, publiée en 2010, a utilisé une technique d'immunoprécipitation de l'ADN suivie d'une analyse de puces à ADN [22]. La seconde, plus récente, a été publiée en 2014 et bénéficie d'une technologie de puces permettant d'interroger plus de 500 000 îlots CpG sur l'ensemble du génome [23]. La première étude a utilisé des échantillons tissulaires, la seconde des cellules stromales en culture. La première étude s'est focalisée sur l'analyse des régions

promotrices, alors que la deuxième a scanné l'ensemble du génome, y compris à l'intérieur des gènes. Ces deux études font apparaître les gènes HOX comme une cible privilégiée des anomalies de méthylation. HOXA10, en particulier, avait déjà été retrouvé anormalement méthylé en 2005 [24], ce qui avait été largement confirmé par la suite [23, 25, 26]. Cela est associé à une surexpression du gène dans un modèle animal de babouin [27]. Cette surexpression conduit à une répression de IGFBP1, ce qui influence probablement négativement l'environnement utérin dans un contexte d'endométriose. Ces résultats ont été ensuite confirmés chez la femme [28] et démontrés également pour HOXA11 [29], confirmant ainsi les données des études transcriptomiques [30]. Le travail de Dyson *et al.* montre que les facteurs transcriptionnels de type GATA, en particulier GATA6, SF-1 (steroidogenic factor 1) et ER-β (l'une des chaînes polypeptidiques du récepteur aux estrogènes) sont dérégulés en association avec de fortes altérations de la méthylation dans les cellules stromales endométriosiques ovariennes, par rapport aux cellules stromales eutopiques [23, 31]. Ces observations ont été également confirmées par d'autres études encore plus récentes [32]. De même, les anomalies de méthylation du récepteur aux estrogènes ont été rapportées de façon récurrente [33-35]. Il existe également de nombreux rapports sur l'hyperméthylation du promoteur de SF-1 [36-38].

Les données accumulées sur HOXA10/HOXA11 et les facteurs de transcription GATA conduisent cependant à s'interroger sur l'origine de ces anomalies dans le tissu ectopique et sur leurs conséquences dans la physiopathologie de la maladie. Un point important restant pour l'instant sans réponse est de savoir si ces anomalies de méthylation de l'ADN ne seraient simplement pas la réponse à l'influence d'un environnement extra-utérin différent, en d'autres termes si ces anomalies sont réellement impliquées dans le processus pathologique ou bien si elles ne sont que le simple reflet temporaire d'un état donné.

II.b. Le code histone

Le code histone est probablement le mécanisme épigénétique de régulation des gènes le plus complexe. À ce jour, plus de 70 modifications post-transcriptionnelles (PTM) des histones ont été décrites [39]. Les histones ont été abondamment étudiées dans l'endométriose, probablement du fait de l'intérêt thérapeutique potentiel de drogues capables d'inhiber les histones déacétylases (HDAC). Les anomalies sont nombreuses, il n'est pas toujours évident d'y trouver une cohérence.

Le groupe de Flores a montré par exemple une hyperméthylation des lysines H3K4, H3K9 et H3K27 dans les lésions et que cela était corrélé à une surexpression des gènes et notamment de SF-1 [40], connu pour être très fortement induit dans l'endométriome [30]. De même, l'acétylation de H3K27 est diminuée dans les gènes réprimés dans les lésions. Le traitement de cellules endométriales par l'acide valproïque, un inhibiteur HDAC, entraîne une acétylation des histones et inhibe la croissance cellulaire [41]. Son efficacité sur les douleurs est également démontrée sur des modèles murins [42]. La trichostatine A, un autre inhibiteur HDAC, semble également efficace pour réduire la taille des lésions et la douleur chez le rat [43].

II.c. Les micro-ARNs

Les miARNs sont de courtes molécules capables de modifier l'expression des gènes en s'appariant avec des ARNm comportant une séquence homologue, ce qui aboutit à leur dégradation et à l'inhibition de la traduction. De fait, ils sont impliqués dans la plupart des processus biologiques, tels que la prolifération, la différenciation, l'apoptose, l'angiogenèse et le remodelage de la matrice extracellulaire [44]. Plusieurs études ont examiné l'expression des miARNs en comparant d'une part l'endomètre ectopique et l'endomètre eutopique chez les femmes endométriosiques, et d'autre part l'endomètre eutopique à l'endomètre sain de patientes non atteintes. Les résultats sont pour le moins disparates, en raison de variations de l'expression des miARNs en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du cycle menstruel, du stade de la maladie ou de ses traitements [45]. Quelques observations intéressantes peuvent cependant être faites. Certains miARNs peuvent contribuer à réduire l'angiogenèse (miR-202-3p, miR-424-5p ou encore miR-556-3p) ou les capacités de remodelage matriciel (miR-449b-3p, miR-29c-3p), comme cela est décrit dans l'endométriome ou les lésions d'endométriose profonde [46]. Les lésions d'endométriose superficielle montrent en revanche un profil d'expression inverse pour ces miARNs, ce qui est cohérent avec un potentiel d'angiogenèse et d'invasion de la matrice extracellulaire plus élevé [46].

Puisqu'il existe une excellente corrélation entre les taux circulants et tissulaires des miARNs [47], il a été proposé d'utiliser le dosage des miARNs circulants pour diagnostiquer la maladie, la suivre ou encore identifier précocement une éventuelle récurrence. Seules quelques études ont été publiées sur le sujet avec des résultats très disparates [45, 48].

À ce jour, aucun miARN ne remplit les critères suffisants pour l'envisager comme test diagnostique.

Certaines études fonctionnelles ont récemment apporté quelques nouveautés dans la physiopathologie de l'endométriose. Certains miARNs sont impliqués dans l'inflammation, caractéristique centrale de la maladie, en favorisant l'expression de COX-2 et PGE2 (miR-20a [49]), dans la biosynthèse des estrogènes par l'intermédiaire de SF-1 (miR-23a, miR-23b [50]), dans la prolifération, l'angiogenèse et l'apoptose (miR-145, miR-183, miR-196b, miR-199a-5p [51-54]). Grechukhina *et al.* ont rapporté l'existence d'un polymorphisme du gène KRAS, situé dans le site de fixation d'un miARN appelé LCS6 let-7. Ce variant a été trouvé chez 31 % des femmes endométriosiques alors que sa fréquence n'est que de 5,8 % dans la population générale [55]. Chez les femmes porteuses de ce variant KRAS, il semble que la fixation de let-7 est déficiente et que cela puisse conduire à augmenter la prolifération des cellules stromales endométriales, leur caractère invasif, et finalement à favoriser l'endométriose. Cependant, il faut mentionner que ces résultats intéressants n'ont pas pu être répliqués dans une étude à plus large échelle [56]. Il a également été démontré récemment que la répression de H19 lncRNA dans l'endomètre des femmes endométriosique pouvait conduire à augmenter l'activité du miARN let-7, qui à son tour peut inhiber l'expression de IGF1R au niveau post-transcriptionnel. Cela aboutit à diminuer la prolifération des cellules stromales endométriales et contribue à l'altération de la réceptivité endométriale et l'infertilité des femmes endométriosiques [57]. Enfin, la modulation de l'expression des miARNs impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose pourrait avoir un intérêt thérapeutique, comme cela a été récemment rapporté pour let-7 [58] ou miR-210 [59].

CONCLUSION

Les données issues de la biologie moléculaire, et notamment celles accumulées dans le domaine de la génétique et de l'épigénétique, ont permis de dégager quelques nouvelles pistes intéressantes pouvant contribuer à élargir nos connaissances dans la physiopathologie de l'endométriose. La prochaine étape sera l'analyse intégrée de ces données génétiques avec les informations fournies par l'épigénomique et la transcriptomique au niveau des tissus d'intérêt, c'est-à-dire

l'endomètre eutopique et l'endomètre ectopique, et de leurs cellules constitutives (cellules épithéliales, cellules stromales, et micro-environnement). Un projet collaboratif est actuellement en cours et devrait fournir une avancée significative dans le domaine de l'étiopathogénie de l'endométriose [60–63].

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cette publication.

Bibliographie

- [1] Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*. 1999 Apr;71(4):701-10.
- [2] Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, *et al*. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):947-52.
- [3] Rahmioglu N, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Insights into Assessing the Genetics of Endometriosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012 Sep;1(3):124-37.
- [4] Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health Lond Engl*. 2015 Aug;11(5):577-86.
- [5] Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, *et al*. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):679-85.
- [6] Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, *et al*. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. 2005 Sep;77(3):365-76.
- [7] Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, *et al*. Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):717-28.
- [8] Adachi S, Tajima A, Quan J, Haino K, Yoshihara K, Masuzaki H, *et al*. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet*. 2010 Dec;55(12):816-21.
- [9] Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, *et al*. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):707-10.
- [10] Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, *et al*. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):51-4.
- [11] Nyholt DR, Low S-K, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, *et al*. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012 Dec;44(12):1355-9.
- [12] Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58257.
- [13] Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014 Oct;20(5):702-16.
- [14] Rahmioglu N, Macgregor S, Drong AW, Hedman ÅK, Harris HR, Randall JC, *et al*. Genome-wide enrichment analysis between endometriosis and obesity-related traits reveals novel susceptibility loci. *Hum Mol Genet*. 2015 Feb 15;24(4):1185-99.
- [15] Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, *et al*. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med*. 2016 Jul;34(4):242-54.
- [16] Sapkota Y, Low S-K, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, *et al*. Association between endometriosis and the interleukin 1A (*IL1A*) locus. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Jan;30(1):239-48.
- [17] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush M, *et al*. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015 Apr;47(4):373-80.
- [18] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, *et al*. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
- [19] Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in

- mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature*. 1999 Feb 4;397(6718):405-9.
- [20] Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, *et al*. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):949-60.
- [21] Zelenko Z, Aghajanova L, Irwin JC, Giudice LC. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2012 Feb;19(2):152-62.
- [22] Borghese B, Barboux S, Mondon F, Santulli P, Pierre G, Vinci G, *et al*. Research resource: genome-wide profiling of methylated promoters in endometriosis reveals a subtelomeric location of hypermethylation. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2010 Sep;24(9):1872-85.
- [23] Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, *et al*. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet*. 2014 Mar;10(3):e1004158.
- [24] Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo S-W. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):371-80.
- [25] Fambrini M, Sorbi F, Bussani C, Cioni R, Sisti G, Andersson KL. Hypermethylation of HOXA10 gene in mid-luteal endometrium from women with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Nov;92(11):1331-4.
- [26] Andersson KL, Bussani C, Fambrini M, Polverino V, Taddei GL, Gemzell-Danielsson K, *et al*. DNA methylation of HOXA10 in eutopic and ectopic endometrium. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 Sep;29(9):1906-11.
- [27] Kim JJ, Taylor HS, Lu Z, Ladhani O, Hastings JM, Jackson KS, *et al*. Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2007 May;13(5):323-32.
- [28] Szczepanska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodzinski PP, Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie*. 2010 Dec;64(10):697-705.
- [29] Szczepanska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodzinski PP. Expression of HOXA11 in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2012;10:1.
- [30] Borghese B, Mondon F, Noël J-C, Fayt I, Mignot T-M, Vaiman D, *et al*. Gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol*. 2008 Nov;22(11):2557-62.
- [31] Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, Furukawa Y, Bernardi L, Pavone ME, *et al*. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med*. 2015 May;33(3):220-4.
- [32] Koike N, Higashiura Y, Akasaka J, Uekuri C, Ito F, Kobayashi H. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes (Review). *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):1611-6.
- [33] Xue Q, Lin Z, Cheng Y-H, Huang C-C, Marsh E, Yin P, *et al*. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod*. 2007 Oct;77(4):681-7.
- [34] Bulun SE, Cheng Y-H, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, *et al*. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan;28(1):36-43.
- [35] Meyer JL, Zimbardi D, Podgaec S, Amorim RL, Abrão MS, Rainho CA. DNA methylation patterns of steroid receptor genes ESR1, ESR2 and PGR in deep endometriosis compromising the rectum. *Int J Mol Med*. 2014 Apr;33(4):897-904.
- [36] Xue Q, Lin Z, Yin P, Milad MP, Cheng Y-H, Confino E, *et al*. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):3261-7.
- [37] Xue Q, Zhou YF, Zhu SN, Bulun SE. Hypermethylation of the CpG island spanning from exon II to intron III is associated with steroidogenic factor 1 expression in stromal cells of endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2011 Nov;18(11):1080-4.
- [38] Xue Q, Xu Y, Yang H, Zhang L, Shang J, Zeng C, *et al*. Methylation of a novel CpG

island of intron 1 is associated with steroidogenic factor 1 expression in endometriotic stromal cells. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. 2014 Mar;21(3):395-400.

[39] Tan M, Luo H, Lee S, Jin F, Yang JS, Montellier E, *et al.* Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*. 2011 Sep;16;146(6):1016-28.

[40] Monteiro JB, Colón-Díaz M, García M, Gutierrez S, Colón M, Seto E, *et al.* Endometriosis is characterized by a distinct pattern of histone 3 and histone 4 lysine modifications. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. 2014 Mar;21(3):305-18.

[41] Chen Y, Cai S, Wang J, Xu M. Valproic acid-induced histone acetylation suppresses CYP19 gene expression and inhibits the growth and survival of endometrial stromal cells. *Int J Mol Med*. 2015 Sep;36(3):725-32.

[42] Liu M, Liu X, Zhang Y, Guo S-W. Valproic acid and progesterin inhibit lesion growth and reduce hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in rats. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. 2012 Apr;19(4):360-73.

[43] Lu Y, Nie J, Liu X, Zheng Y, Guo S-W. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Apr;25(4):1014-25.

[44] Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update*. 2010 Apr;16(2):142-65.

[45] Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, *et al.* Circulating miR-200-family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):938-946.e2.

[46] Braza-Boils A, Mari-Alexandre J, Gilabert J, Sánchez-Izquierdo D, España F, Estellés A, *et al.* MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 May;29(5):978-88.

[47] Resnick KE, Alder H, Hagan JP, Richardson DL, Croce CM, Cohn DE. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):55-9.

[48] Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril*. 2016 May 11;

[49] Lin S-C, Wang C-C, Wu M-H, Yang S-H, Li Y-H, Tsai S-J. Hypoxia-induced microRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):E1515-1523.

[50] Shen L, Yang S, Huang W, Xu W, Wang Q, Song Y, *et al.* MicroRNA23a and microRNA23b deregulation derepresses SF-1 and upregulates estrogen signaling in ovarian endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1575-82.

[51] Adammek M, Greve B, Kässens N, Schneider C, Brüggemann K, Schüring AN, *et al.* MicroRNA miR-145 inhibits proliferation, invasiveness, and stem cell phenotype of an in vitro endometriosis model by targeting multiple cytoskeletal elements and pluripotency factors. *Fertil Steril*. 2013 Apr;99(5):1346-1355.e5.

[52] Shi X-Y, Gu L, Chen J, Guo X-R, Shi Y-L. Downregulation of miR-183 inhibits apoptosis and enhances the invasive potential of endometrial stromal cells in endometriosis. *Int J Mol Med*. 2014 Jan;33(1):59-67.

[53] Abe W, Nasu K, Nakada C, Kawano Y, Moriyama M, Narahara H. miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Mar;28(3):750-61.

[54] Hsu C-Y, Hsieh T-H, Tsai C-F, Tsai H-P, Chen H-S, Chang Y, *et al.* miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *J Pathol*. 2014 Feb;232(3):330-43.

[55] Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, Massasa E, Paranjape T, Chan E, *et al.* A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol Med*. 2012 Mar;4(3):206-17.

[56] Luong HTT, Nyholt DR, Painter JN, Chapman B, Kennedy S, Treloar SA, *et al.* No evidence for genetic association with the let-7 microRNA-binding site or other common KRAS variants in risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Dec;27(12):3616-21.

- [57] Ghazal S, McKinnon B, Zhou J, Mueller M, Men Y, Yang L, *et al.* H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis. *EMBO Mol Med.* 2015 Aug;7(8):996-1003.
- [58] Cho S, Mutlu L, Zhou Y, Taylor HS. Aromatase inhibitor regulates let-7 expression and let-7f-induced cell migration in endometrial cells from women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2016 Jun 16.
- [59] Okamoto M, Nasu K, Abe W, Aoyagi Y, Kawano Y, Kai K, *et al.* Enhanced miR-210 expression promotes the pathogenesis of endometriosis through activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2015 Mar;30(3):632-41.
- [60] Becker CM, Laufer MR, Stratton P, Hummelshoj L, Missmer SA, Zondervan KT, *et al.* World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1213-22.
- [61] Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N, Fassbender A, Buck Louis GM, Hummelshoj L, *et al.* World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1223-32.
- [62] Rahmioglu N, Fassbender A, Vitonis AF, Tworoger SS, Hummelshoj L, D'Hooghe TM, *et al.* World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: III. Fluid biospecimen collection, processing, and storage in endometriosis research. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1233-43.
- [63] Fassbender A, Rahmioglu N, Vitonis AF, Viganò P, Giudice LC, D'Hooghe TM, *et al.* World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: IV. Tissue collection, processing, and storage in endometriosis research. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1244-53.

Polymorphisme des lésions en anatomie pathologique

P.A. JUST
(Paris)

Mots clés : endométriose, morphologie, histologie, anatomie pathologique, endométriose profonde

INTRODUCTION

Pour l'anatomopathologiste, l'endométriose se définit par la présence, en dehors de l'utérus, d'un tissu de type endométrial. Ce tissu associe des glandes de type endométrial reposant sur un chorion cytogène. Cependant cette définition anatomopathologique simple est à confronter avec des aspects microscopiques très variés conduisant à un grand polymorphisme morphologique d'une patiente à l'autre, entre les différents foyers d'une même patiente, et même au sein d'une même lésion. Comme l'endomètre eutopique, le tissu endométriosique peut comporter des lésions surajoutées, tumorales ou non, qui ne seront pas traitées ici.

Hôpital Cochin - AP-HP - Service de pathologie - Université Sorbonne Paris-Cité -
Université Paris Descartes - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris

Correspondance : pierre-alexandre.just@aphp.fr

I. TROIS GRANDES FORMES ANATOMOCLINIQUES D'ENDOMÉTRIOSE

Il convient de distinguer trois grandes formes anatomocliniques de l'endométrieose :

- **P'endométriome ovarien** est la forme habituelle de l'endométrieose ovarienne. Il se présente macroscopiquement sous la forme d'une cavité centrée par un matériel épais, marron ou violacé, prenant parfois la tonalité du chocolat. Au microscope, le kyste est classiquement bordé d'un épithélium endométrioïde, reposant sur un chorion cytogène. Cependant, du fait des épisodes hémorragiques répétés, l'aspect est souvent moins caractéristique avec un épithélium de bordure souvent abrasé reposant sur un chorion de type cytogène très peu abondant, remanié ;
- **P'endométrieose profonde** touche préférentiellement la cloison rectovaginale, le rectum, le sigmoïde, la vessie, les uretères, l'appendice, l'iléo-cæcum, l'intestin grêle et le diaphragme. Elle se définit classiquement par la présence d'un foyer d'endométrieose infiltrant au moins 5 mm de tissu sous le revêtement péritonéal. Cependant, le caractère arbitraire de ce seuil et surtout la difficulté pour l'anatomopathologiste de donner une mesure précise de cette infiltration en raison d'artefacts de prélèvements ou de prélèvements tangentiels font dans la pratique préférer une définition plus robuste : on parle d'endométrieose profonde en cas d'infiltration de la tunique musculaire lisse de l'organe atteint (musculeuse rectale, detrusor...) ;
- **P'endométrieose superficielle** se présente sous la forme de foyers posés sur la surface péritonéale et/ou la séreuse des organes abdominopelviens, sans infiltration en profondeur. En accord avec le modèle physiopathogénique de J.A. Sampson, la distribution des foyers suit le flux péritonéal et son cloisonnement, avec notamment une plus grande fréquence des lésions dans l'hémipelvis gauche. À noter que cette asymétrie est aussi observée pour les lésions d'endométrieose profonde et pour les endométrioemes [1].

II. VARIABILITÉ DE L'ASPECT MORPHOLOGIQUE DU TISSU ENDOMÉTRIOSIQUE

Les structures épithéliales endométrioïdes et le chorion cytogène les bordant sont les deux contingents cellulaires constituant les lésions d'endométrieose. Nous détaillons ci-dessous les différents aspects microscopiques que peuvent prendre ces deux contingents (Figure 1) (pour revue [2]).

Le contingent épithélial peut avoir une architecture variée. Le plus souvent, il se présente sous la forme de tubes et de glandes de taille moyenne, reproduisant l'aspect de l'endomètre eutopique (Figures 1A et 1B). En fonction du contexte hormonal, l'épithélium peut être de type prolifératif (Figure 1B) avec stratification nucléaire et présence de mitoses, ou alors parfois de type sécrétoire avec présence de festons et d'une sécrétion glycogénique intra ou extracellulaire. De façon caractéristique, l'épithélium est cylindrique, avec des cytoplasmes amphophiles et des noyaux ovalaires. Non rarement, notamment dans les lésions d'endométrieose profonde, le contingent épithélial se présente sous la forme de cavités kystiques (Figure 1H) ou alors sous la forme de glandes étirées aux contours anfractueux. L'épithélium est alors souvent unistratifié, aplati, cubique voire endothéliiforme, donnant un aspect atrophique à la lésion (Figures 1C et 1D).

Peuvent également exister des aspects métaplasiques de l'épithélium, notamment une métaplasie ciliée voire tubaire, ou plus rarement éosinophile, malpighienne, mucineuse ou à cellules en clou de tapissier. Des atypies cytonucléaires de type régénératif peuvent se voir dans les lésions les plus remaniées.

L'abondance du **contingent de chorion cytogène** est classiquement proche de celle observée dans l'endomètre eutopique (Figures 1A et 1B). Cependant, le chorion cytogène peut être assez fréquemment mince, limité à quelques assises cellulaires (Figures 1C à 1F). Dans les cas extrêmes, il peut être discontinu voire absent. Une étude immunohistochimique dirigée contre le CD10 peut être alors utile pour le mettre en évidence. À l'inverse, il existe des cas pour lesquels seul du chorion cytogène est observé dans les lésions, avec absence virtuelle de structures épithéliales. Ce phénomène, appelé endométrieose stromale, est généralement dû à des biopsies péritonéales de trop petite taille dans lesquels les structures glandulaires n'ont pas pu être représentées, ou dans l'ovaire à une simple métaplasie « cytogène » des cellules du stroma ovarien (« stromatose »).

Figure 1 - Différents aspects morphologiques de l'endométriose profonde (rectale)

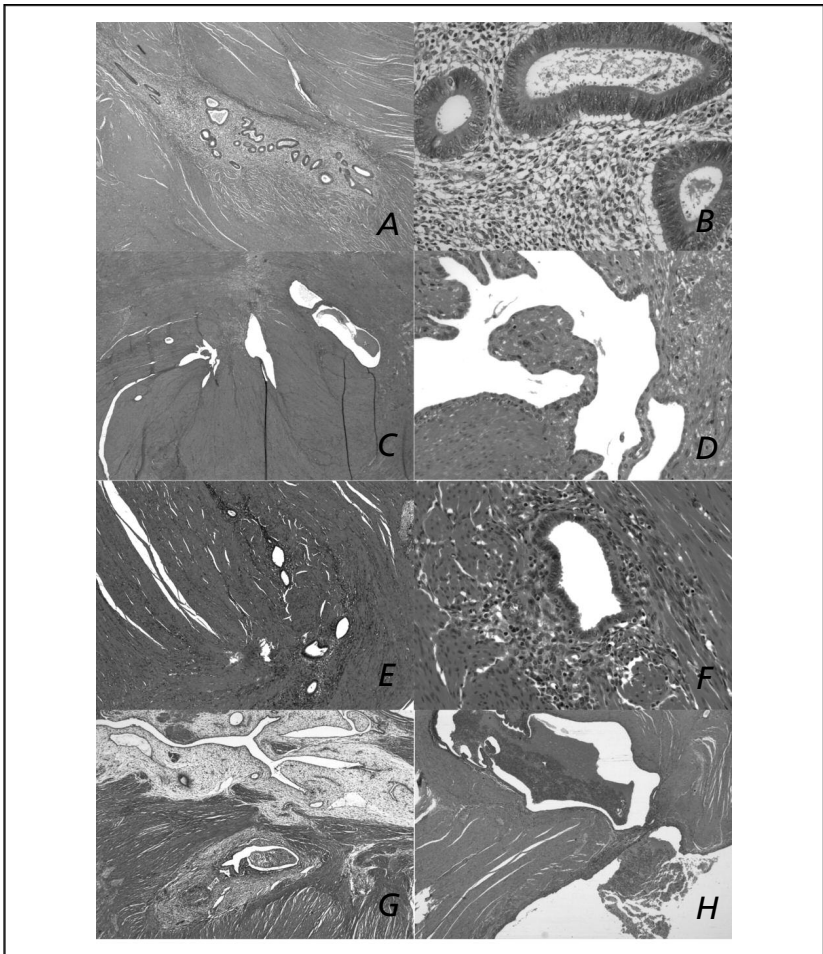
A, B : forme trophique : nombreuses glandes de taille habituelle revêtues par un épithélium cylindrique et reposant sur un chorion cytogène abondant.

C, D : forme atrophique : glandes étirées et contournées revêtues par un épithélium endothélioforme et reposant sur un chorion cytogène très peu abondant.

E, F : forme intermédiaire : glandes assez peu nombreuses, au revêtement cubo-cylindrique et reposant sur un chorion cytogène modérément abondant.

G : forme décidualisée : abondant chorion cytogène décidualisé déformant les contours glandulaires.

H : forme kystique : glandes présentant une dilatation kystique majeure et reposant sur un chorion cytogène d'abondance variable.



Une authentique endométriose stromale se présentant sous la forme de petits nodules bien limités dans le chorion endocervical superficiel constitue une variante de l'endométriose cervicale.

En cas d'imprégnation progestative prédominante (grossesse, thérapeutiques hormonales), le chorion cytogène est fréquemment au moins en partie décidualisé, fait de grandes cellules au cytoplasme éosinophile abondant, généralement associée à une infiltration leucocytaire et à un œdème (Figure 1G).

Des phénomènes de métaplasie musculaire lisse focale ou extensive du chorion cytogène sont également non rares.

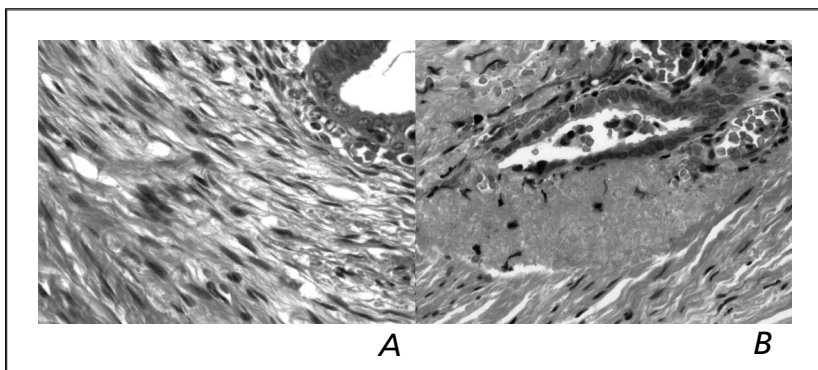
Le chorion cytogène connaît fréquemment un certain nombre de remaniements d'abondance variable. La fibrose est fréquente, notamment dans les lésions anciennes, la paroi des endométriomes, ou chez la femme ménopausée. Ces remaniements fibreux s'étendent volontiers à distance des structures endométriosiques, représentant parfois la majeure partie de la lésion prélevée (Figure 2A). Une dégénérescence élastocinique est assez souvent observée, parfois comme seul témoin d'une lésion d'endométriose stérilisée (Figure 2B). L'origine de ces fibres élastiques est inconnue. Exceptionnellement, un stroma myxoïde peut être observé, essentiellement décrit dans des localisations extra-abdominales survenant au cours de la grossesse.

Au cours de **certains contextes hormonaux**, les lésions d'endométriose peuvent être modifiées. Au cours de la grossesse, les lésions d'endométriose prennent souvent l'aspect d'un endomètre gravidé.

Figure 2- Remaniements du chorion dans l'endométriose profonde

A : fibrose

B : dégénérescence élastocinique



Le chorion cytogène est de type décidual et le contingent épithélial fait de cellules aplaties, présentant parfois des atypies de type Arias-Stella. À la ménopause, les lésions deviennent le plus souvent atrophiques avec un chorion fibreux et des glandes dilatées, kystiques, au revêtement aplati. Cependant, certaines lésions peuvent demeurer « actives », notamment quand associées à une imprégnation hormonale endogène ou exogène. Enfin, l'endométriiose est très exceptionnelle chez les patientes pré-pubères.

III. VARIABILITÉ DES ASPECTS MORPHOLOGIQUES LIÉS AUX INTERACTIONS DES LÉSIONS D'ENDOMÉTRIOSE AVEC LE TISSU HÔTE

Les modalités et l'intensité de la réponse du tissu hôte aux lésions endométriosiques sont très variables. Outre la fibrose, il existe fréquemment un **infiltrat inflammatoire** au sein et à la périphérie des foyers lésionnels.

Les macrophages sont probablement les cellules les plus souvent observées. Leur aspect est variable. Dans les lésions « jeunes », ils ont souvent un cytoplasme peu abondant ou alors chargé de lipides (cellules spumeuses). Dans les lésions plus anciennes, ils sont typiquement pigmentés par la présence d'hémosidérine (sidérophages) ou de lipofuscines. Rarement, l'abondance de la réaction macrophagique est telle qu'elle peut oblitérer la lésion d'endométriiose (endométriiose xanthomateuse). D'autres types de cellules inflammatoires sont également très souvent observés : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires notamment éosinophiles, mastocytes ; cet infiltrat inflammatoire est parfois « actif » avec présence d'une exocytose au travers des structures épithéliales. L'intensité des remaniements inflammatoires, fibreux et régénératifs peut parfois en imposer pour une maladie de Crohn dans les formes intestinales.

Dans les différentes formes d'endométriiose peut s'observer une **hyperplasie mésothéliale**, parfois très floride, à proximité ou à distance des foyers d'endométriiose.

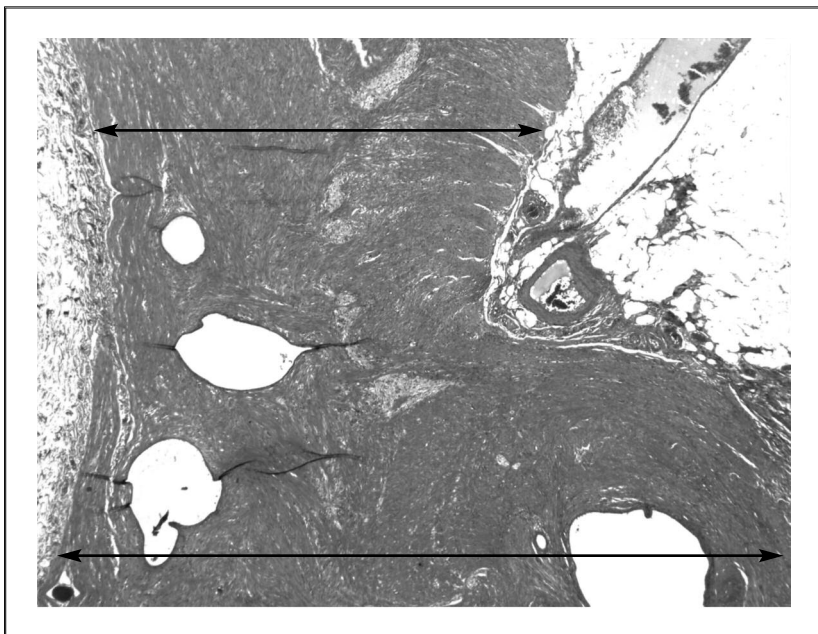
Dans l'endométriiose profonde, l'infiltration de la **tunique musculuse** s'accompagne presque invariablement d'une **hypertrophie** majeure de celle-ci, qui voit son épaisseur multipliée d'un facteur 2 à 4 (Figure 3). De plus, les cellules musculaires lisses prennent parfois un aspect dystrophique au contact des foyers d'endométriiose, devenant

globuleuses avec un cytoplasme clarifié. Cette hypertrophie musculaire représente généralement l'essentiel du volume lésionnel et constitue une clé diagnostique majeure pour l'identification macroscopique des foyers d'endométriose profonde.

Figure 3 - Hypertrophie de la musculature dans l'endométriose profonde rectale

Double-flèche du haut : épaisseur de la musculature rectale dans une zone non atteinte.

Double-flèche du bas : épaisseur de la musculature rectale dans une zone atteinte.



Corolairement à la réponse de l'hôte aux lésions endométriosiques, celles-ci peuvent aussi témoigner d'une certaine affinité topographique pour certaines structures histologiques, responsable au moins en partie de leur niveau d'extension.

Dans les formes d'endométriose profonde intestinale, les foyers **infiltrent de façon concentrique** les différentes tuniques pariétales, parfois jusqu'à la muqueuse, rappelant le mode d'infiltration des carcinomes. Des formes d'endométriose polypoïde existent également, pouvant en imposer macroscopiquement pour un authentique processus néoplasique.

De plus, il existe, dans une proportion variable de cas, des images d'**angiotropisme** et de **neurotropisme**, caractérisées par l'encorbellement de vaisseaux, et de structures nerveuses par les foyers d'endométriose (Figures 4A et 4C). Plus rarement peut aussi s'observer une infiltration de filets nerveux (Figure 4B) ou de parois vasculaires avec parfois présence de véritables embolies vasculaires. Une extension ganglionnaire lymphatique est parfois présente, généralement sous la forme de structures endométriosiques kystiques au sein du parenchyme ganglionnaire (Figure 4D). Ces localisations ganglionnaires sont cependant à distinguer de l'endosalpingiose ganglionnaire, plus fréquente.

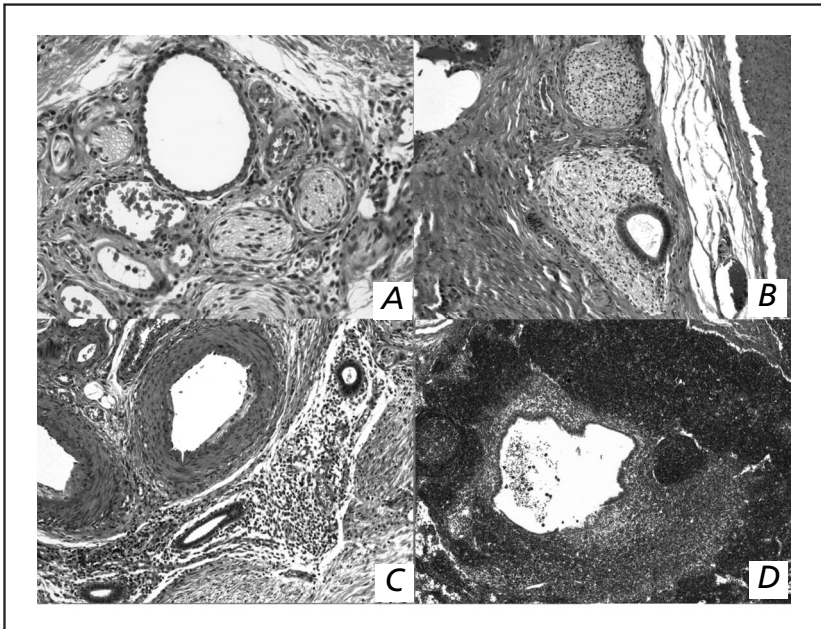
Outre le neurotropisme, plusieurs auteurs ont montré qu'il existait une **augmentation de la densité nerveuse** au sein des foyers d'endométriose et du tissu fibreux périlésionnel, semble-t-il associée à des formes cliniquement plus sévères [3].

Figure 4 - Modes d'extension de l'endométriose profonde

A, B : neurotropisme sous la forme d'engainement périnerveux (A) ou d'une infiltration nerveuse (B).

C : angiotropisme : foyer d'endométriose encorbellant un tractus vasculaire.

D : extension ganglionnaire : foyer d'endométriose au sein d'un ganglion lymphatique satellite d'une endométriose profonde rectale.



IV. POLYMORPHISME LÉSIONNEL MORPHOLOGIQUE : NÉCESSITÉ D'UNE CLASSIFICATION PERTINENTE ?

Nous avons succinctement décrit ci-dessous les différents aspects morphologiques que peuvent prendre les lésions d'endométriase. Cette grande variabilité est probablement en grande partie à rapporter au contexte hormonal, aux thérapeutiques antérieures et à l'ancienneté des lésions. Cependant, une partie de cette variabilité est aussi à rapporter à la localisation anatomique des lésions. Le spectre des interactions réciproques entre le tissu hôte et les lésions d'endométriase est en partie appréhendable au microscope et reflèterait probablement des mécanismes moléculaires différents. L'association de ces données tend à définir l'endométriase comme une maladie protéiforme pour laquelle il existe des sous-classes anatomocliniques et probablement anatomomoléculaires. En ce sens, plusieurs publications ont parfaitement illustré la très grande variabilité morphologique que peuvent prendre les lésions d'endométriase au sein d'un même site anatomique [4-6].

Afin de mieux comprendre la physiopathogénie de l'endométriase, il semble donc important d'établir une certaine classification histopathologique des lésions qui pourrait constituer une donnée fiable pour l'établissement de corrélations anatomocliniques pertinentes voire de sous-groupes lésionnels aux profils moléculaires différents.

Abrao *et al.* ont par exemple constitué une classification des lésions d'endométriase en quatre groupes morphologiques (formes glandulaires bien différenciées, indifférenciées et mixtes, forme stromale pure) et ont pu montrer que les formes indifférenciées et mixtes étaient plus fréquentes dans les localisations rectovaginales, associées aux stades III et IV de la classification RASM et à une plus faible survenue de grossesses dans le suivi évolutif [7]. Cependant cette étude souffre du fait que soient conjointement analysées trois formes d'endométriase (endométriome, endométriase superficielle et profonde) qui sont connues pour avoir des comportements cliniques différents.

Au sein d'un même site anatomique (endométriase rectale), nous avons pu observer que les lésions pouvaient se présenter sous cinq grandes classes morphologiques aisément distinguables, alors que les patientes avaient reçu un même traitement hormonal préopératoire : forme trophique (proche de l'endomètre normal), forme atrophique (glandes dilatées reposant sur un chorion cytogène peu abondant), forme intermédiaire, forme décidualisée et forme kystique (Figure 1).

De façon surprenante, dans un tiers des cas, il existait une hétérogénéité de l'aspect morphologique observé dans un même foyer entre l'atteinte de la musculuse et l'atteinte du mésorectum. De même, le type de réponse inflammatoire était différent dans 40 % des cas entre l'atteinte de la musculuse et celle du mésorectum, toujours pour un même foyer lésionnel. Outre la parfaite illustration que l'hétérogénéité morphologique peut s'observer également au sein d'un même foyer lésionnel (rendant difficile l'établissement d'un score anatomopathologique global), ces données poussent à appréhender la maladie endométriosique selon un modèle « *seed and soil* » avec une combinatoire d'éléments liés à l'hôte, aux caractéristiques intrinsèques du processus pathologique et aux interactions réciproques lésion/hôte à l'échelle tissulaire.

CONCLUSION

Même au sein des trois formes anatomocliniques d'endométriose (endométriome, endométrioses superficielle et profonde), l'anatomopathologiste est confronté à une très grande variabilité morphologique, parfois source de problèmes diagnostiques. La variabilité des conditions liées à l'hôte, au processus lésionnel en tant que tel et à leurs interactions réciproques à l'échelle tissulaire complique l'établissement d'une classification anatomopathologique standard pour rendre compte de cette hétérogénéité.

À l'inverse, elle incite à étudier plus précisément les mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose à une échelle tissulaire.

Même si l'anatomopathologie est parfois subjective, elle n'en demeure pas moins une approche importante et assez fiable pour le démembrement de la maladie endométriosique et à sa meilleure compréhension.

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138:127-34.
- [2] Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol.* 2007;14:241-60.
- [3] Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, Peny MO, Noel JC. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2000;15:1744-50.
- [4] Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:445-54.
- [5] Bonte H, Chapron C, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Fritel X, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Histologic appearance of endometriosis infiltrating uterosacral ligaments in women with painful symptoms. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9:519-24.
- [6] Chapron C, Boucher E, Fauconnier A, Vieira M, Dubuisson JB, Vacher-Lavenu MC. Anatomopathological lesions of bladder endometriosis are heterogeneous. *Fertil Steril.* 2002;78:740-2.
- [7] Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82:31-40.

Endométriose et cancer

M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN
(Lyon)

Mots clés : endométriose atypique, carcinome à cellules claires, carcinome endométrioïde

INTRODUCTION

L'endométriose se définit par la présence de glandes de type endométrial accompagnées de leur chorion cytogène en dehors de la cavité utérine.

Institut de pathologie multisites des hôpitaux de Lyon - Sites Sud et Nord -
Centre hospitalier Lyon Sud - Centre de biologie et pathologie Sud -
136 chemin du Grand Revoyet - 69310 Pierre-Bénite

Correspondance : mojgan.devouassoux@chu-lyon.fr

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'incidence véritable de l'endométriose n'est pas connue et sa fréquence est sous-estimée. Les localisations multiples chez la même patiente sont habituelles, la découverte fortuite sans symptomatologie est fréquente (2/5 des femmes avec une endométriose découverte lors d'une laparoscopie pour ligature de trompe étaient asymptomatiques). L'endométriose touche environ 4 à 10 % des femmes en période d'activité génitale et 25 à 50 % des femmes infertiles, 5 à 25 % des femmes admises pour douleurs pelviennes, et 7 % de celles admises pour masses pelviennes.

Sa distribution est diversement appréciée suivant le mode d'approche. Le clinicien observe des implants endométriosiques préférentiellement au niveau des ligaments utéro-sacrés (36 %), à la surface des ovaires (56 %), sous la forme de kyste endométriosique ou endométriole (20 %), ou au niveau de la fossette ovarienne (33 %). Le pathologiste signale l'endométriose sur les biopsies de l'ovaire (36 %), de la trompe (14 %), de la séreuse utérine (12 %). En dehors de ces localisations préférentielles, l'endométriose est presque ubiquitaire et s'observe presque dans tous les sièges : tube digestif, peau, uretère, vessie, ganglions pelviens, mais aussi poumons, plèvre, sein, os, nerf sciatique, encéphale, reins, et même prostate et siège paratesticulaire.

II. PRINCIPAUX ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La macroscopie est bien connue des chirurgiens : petites taches rougeâtres, bleuâtres, brunâtres ou noirâtres sur le péritoine selon leur stade évolutif, ou contenu chocolat ou bien goudron des formes kystiques. Les formes histologiques sont très variables : complète avec glandes et chorion, incomplète ou simplifiée parce que remaniée, réduite à une seule composante glandulaire ou stromale, synchrone ou non de l'endomètre eutopique, bénigne ou invasive pseudotumorale, agressive, infiltrant parois viscérales et gaines nerveuses. L'endométriose peut présenter tous les comportements de l'endomètre eutopique : sensibilité aux hormones, prolifératif ou sécrétoire comme le cycle menstruel, atrophie, décidualisation, hyperplasie, néoplasie bénigne ou maligne. L'endométriose peut être méconnue car remaniée, involutive, suggérée par de simples plages résiduelles de sidérophages.

Il est important de se souvenir d'une part de l'hétérogénéité chez une même patiente et d'autre part de la sensibilité aux hormones qui explique la recrudescence des endométrioses post-ménopausiques sous hormonothérapie.

III. PATHOGÉNIE

Malgré une riche production scientifique sur le sujet, trois théories demeurent : la transplantation, la métaplasie et l'induction.

L'implantation par greffe à distance en suivant les voies anatomiques est la plus étayée. Plus de 90 % de femmes ont du sang dans la cavité péritonéale lors des règles en laparoscopie par reflux tubaire, par menstruation rétrograde. L'atteinte ganglionnaire s'explique par la voie lymphatique et les localisations pulmonaires par la voie sanguine (hypothèse d'implantation de Sampson, 1927). La reproduction expérimentale chez différentes espèces animales prouve la viabilité des débris endométriaux et leur potentiel d'implantation et de croissance. Le babouin, espèce au taux d'endométriose spontanée important, présente un liquide péritonéal hématique 10 fois plus fréquemment pendant les menstruations. De plus, la greffe instrumentale sur cicatrice opératoire (césarienne, par exemple), ou lors de conisation ou de résection, est largement documentée.

La théorie métaplasique repose sur la potentialité du tissu müllérien à reproduire par métaplasie toute sorte de revêtement et de tissu. Cette potentialité, notamment du revêtement cœlomique, existe mais n'explique pas toutes les localisations et aucune preuve expérimentale n'a été apportée. Sa participation dans la genèse des lésions est probable et expliquerait le délai plus court (3 ans au lieu de 7) de survenue de l'endométriose chez les fillettes qui présentent des anomalies müllériennes sur un pelvis anatomiquement normal.

L'induction. Illustrée par la déciduose, cette théorie se rapproche de celle de la greffe mais ce sont des substances issues de l'endomètre et non l'endomètre lui-même qui « induiraient » la maladie.

IV. LES TUMEURS PRIMITIVES SURVENANT SUR L'ENDOMÉTRIOSE

L'endomètre ectopique (endométriiose) est sous l'influence des mêmes facteurs hormonaux et géniques que l'endomètre eutopique. Ainsi, toutes les lésions observées dans la cavité utérine à partir de la muqueuse endométriale peuvent s'observer dans les foyers d'endométriiose. L'endométriiose polypoïde [1] correspond à une hyperplasie simple polypoïde de la muqueuse endométriale ectopique. Les différents types de métaplasie, comme la métaplasie mucineuse, ciliée, malpighienne, musculaire lisse, peuvent également s'observer dans l'endométriiose comme dans la muqueuse endométriale [2].

Il ne faut pas confondre l'endométriiose ovarienne, dont la nature néoplasique n'est pas clairement établie, et les autres tumeurs endométrioïdes de l'ovaire. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2014 classe l'endométriiose kystique comme une tumeur bénigne car il s'agit d'un précurseur de certains carcinomes de l'ovaire. L'endométriiose ovarienne est composée de glandes plus ou moins kystiques de type endométrial, accompagnées de chorion cytogène endométrial. Ces glandes kystiques peuvent être bordées d'un épithélium comportant des cellules volumineuses à cytoplasme éosinophile et à noyau atypique. Il s'agit probablement d'atypies d'ordre réactionnel dont la valeur pré-néoplasique n'est pas établie. Par ailleurs, une hyperplasie simple ou complexe, atypique ou non, peut se développer sur une endométriiose, comme dans l'endomètre eutopique [2].

Un carcinome endométrioïde ou à cellules claires peut survenir sur une endométriiose ovarienne. Dans une série de 950 kystes d'endométriiose, 0,8 % renfermaient une transformation maligne [3].

Le risque de transformation maligne de l'endométriiose est estimé à 0,3 à 0,8 % des cas d'endométriiose. Cette fréquence augmente à 1 à 3 % au niveau de l'endométriiose ovarienne. Cette transformation se fait essentiellement sous le mode carcinomateux, avec un adénocarcinome endométrioïde dans 70 % des cas, un adénocarcinome à cellules claires dans 14 % des cas suivi de carcinosarcome et d'autres tumeurs müllériennes non épithéliales de type adénosarcome, sarcome du stroma endométrial de façon plus exceptionnelle. L'endométriiose est considérée comme le précurseur des carcinomes endométrioïdes et des carcinomes à cellules claires de l'ovaire. En effet, une association avec endométriiose est retrouvée dans 23 à 42 % de ces deux types histologiques de carcinome ovarien. En fait, les carcinomes endométrioïdes s'accompagnent d'endométriiose ovarienne ipsilatérale dans 11 à 42 %

des cas (dont 23 % sont associés à une endométriose avec hyperplasie atypique) et d'une endométriose pelvienne dans 11 à 28 % des cas.

Il a été décrit des aspects d'endométriose atypique adjacente au carcinome dans ces deux types histologiques. Il s'agit d'un kyste d'endométriose où le revêtement épithélial commence à montrer des noyaux atypiques sans que l'on ait l'architecture et les caractéristiques cyto-nucléaires d'un carcinome.

Par ailleurs, les études moléculaires ont montré qu'il existe un lien entre l'endométriose et les carcinomes ovariens. En effet, la mutation du gène *PTEN* (exons 3 et 8) retrouvée dans 20 à 42 % des carcinomes endométrioïdes de l'ovaire, 27 % des carcinomes à cellules claires de l'ovaire, a également été détectée dans le kyste d'endométriose adjacent au carcinome dans 56 % des cas [4, 5]. La mutation somatique d'un gène suppresseur de tumeurs *ARID1A* (*the AT-rich interactive domain 1A [SSWI-like] gene*) codant pour BAF250 et perte d'expression de BAF250 a été démontrée dans 46 % des 119 carcinomes à cellules claires, 30 % des 33 carcinomes endométrioïdes, 0 % des 76 carcinomes séreux de haut grade et dans 2 kystes d'endométriose adjacents à la tumeur, montrant la relation étroite et directe entre l'endométriose et les carcinomes à cellules claires et endométrioïdes [6].

L'endométriose est donc le précurseur des adénocarcinomes à cellules claires et endométrioïdes de l'ovaire. Cependant, il ne faut pas opérer systématiquement tous les endométrioïdes de l'ovaire car le risque de transformation maligne, bien que présente, reste faible. Il est toutefois préférable de réséquer les endométrioïdes avec des aspects cliniques et radiologiques inquiétants tels que les endométrioïdes complexes (nécessitant un contrôle éventuel par l'IRM), l'endométrioïde avec nodule pariétal se rehaussant après injection (donc tissulaire), l'endométrioïde augmentant de taille, la présence d'un nodule pariétal > 3 cm et l'endométrioïde avec perte de l'effet shading en T2 (reste en hypersignal en T2) [7]. De plus, plus la patiente est âgée et plus le risque de transformation maligne dans l'endométrioïde augmente.

La survenue au niveau pelvien de tumeurs de type müllérien habituellement observées dans le corps utérin sans que l'utérus ne soit néoplasique s'explique par la survenue de ces tumeurs sur des foyers d'endométriose. L'endométriose sous-jacente à l'origine de la tumeur maligne (adénocarcinomes endométrioïdes, à cellules claires, carcinosarcome, adénosarcome ou sarcome du stroma endométrial) n'est parfois plus visible, ayant été entièrement envahie par le processus néoplasique.

CONCLUSION

La transformation maligne de l'endométriose est rare mais réelle. La relation entre l'endométriose et certains types histologiques de tumeurs ovariennes, telles que les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires, a été démontrée par des études moléculaires montrant les mêmes anomalies géniques dans l'endométriose et le carcinome adjacent. Ainsi, l'endométriose constitue le précurseur de certains cancers ovariens et pelviens.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

Bibliographie

- [1] Parker RL, Dadmanesh F, Young R, Clement Ph. Polypoid endometriosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:285-297.
- [2] Clement Ph. The pathology of endometriosis. *Adv Anat Pathol* 2007;14:241-260.
- [3] Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1980 Sep;23(3):951-63.
- [4] Sato N, Tsunoda H, Nishida M *et al.* Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: a possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid and clear cell carcinoma. *Cancer Research* 2000;60:7052.
- [5] Geyer JT, Lopez-Garcia MA, Sanchez-Estevéz C, Sarrio D, Moreno-Bueno G, Franceschetti I, Palacios J, Oliva E. Pathogenetic pathways in ovarian endometrioid adenocarcinoma: A molecular study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33(8):1157-1163.
- [6] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IeM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010; 14;363(16):1532-43.
- [7] McDermott S, Oei TN, Iyer VR, Lee SI. MR imaging of malignancies arising in endometriomas and extraovarian endometriosis. *Radiographics.* 2012;32(3):845-63.

Endométriose : l'imagerie suffit-elle à faire le diagnostic ?

P. TAUREL
(Montpellier)

Mots clés : endométriose, IRM

L'endométriose est une maladie fréquente et sous-diagnostiquée. Elle atteint environ 10 % des femmes en période d'activité génitale. L'endométriose est définie comme la présence de tissu endométrial comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de la cavité utérine. Trois types d'endométriose sont décrits : l'endométriose superficielle touchant le péritoine ou la surface de l'ovaire, le kyste endométriosique ovarien ou endométriome et l'endométriose pelvienne profonde. L'endométriose pelvienne profonde est définie comme une lésion endométriosique pénétrant dans l'espace sous-péritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens à une profondeur d'au moins 5 mm [1, 2].

CHU de Montpellier - Hôpital Lapeyronie - Département d'imagerie médicale -
371 avenue du doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier cedex 5

Correspondance : p-taourel@chu-montpellier.fr

La symptomatologie clinique est non spécifique et souvent peu évocatrice avec le caractère cyclique des symptômes très inconstants. À l'inverse, la présence de lésions histologiques n'est pas synonyme de l'existence d'une maladie clinique.

Pour l'endométriose péritonéale, le nombre d'implants péritonéaux est associé à l'intensité des dysménorrhées et des douleurs intermenstruelles diffuses [3]. L'endométriose ovarienne est peu responsable de douleurs en dehors des dysménorrhées. En revanche, elle constitue un marqueur de gravité de la maladie car elle est souvent associée à une endométriose profonde.

L'endométriose pelvienne profonde est responsable d'une symptomatologie douloureuse pelvienne invalidante dont l'intensité est corrélée de façon statistiquement significative à la profondeur de pénétration des lésions. Il existe une association entre le siège anatomique des lésions et le type de douleurs [4, 5]. Les atteintes des ligaments utéro-sacrés s'accompagnent de dyspareunie, les atteintes de la paroi postérieure du vagin s'accompagnent de dyspareunie et de douleurs à la défécation à recrudescence menstruelle. Les atteintes du cul-de-sac de Douglas s'accompagnent de dysménorrhée et de dyspareunie importante. Les atteintes urinaires s'accompagnent d'hématurie, de dysurie, de pollakiurie ou de douleurs lombaires, en sachant que ces signes fonctionnels sont surtout liés à une atteinte vésicale, alors que les atteintes urétérales ne s'accompagnent qu'une fois sur deux d'une symptomatologie clinique à type de douleurs lombaires ou coliques néphrétiques. L'atteinte urétérale peut être aussi asymptomatique, ne se découvrant que sur une échographie rénale systématique dans le bilan d'une endométriose profonde. Il faut rechercher une dilatation pyélo-calicielle, témoin de la sténose urétérale sous-jacente.

Les atteintes digestives entraînent des douleurs pelviennes dont le caractère cyclique est discuté [5, 6] et de signes digestifs à type de constipation ou diarrhées cataméniales, de dyschésie ou de rectorragies.

Pour chacune des localisations péritonéales superficielles, ovariennes ou profondes de l'endométriose seront discutées les performances de l'imagerie pour le diagnostic, en analysant si celle-ci permet d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic d'endométriose et l'impact de l'imagerie sur la prise en charge thérapeutique.

Endométriose péritonéale superficielle

Les lésions endométriosiques péritonéales superficielles sont constituées d'implants et d'adhérences secondaires au processus inflammatoire. La cœlioscopie est l'examen diagnostique de référence permettant de visualiser ces lésions qui correspondent à des microgranulations ou des lésions planes. L'imagerie est en échec pour visualiser l'endométriose superficielle. Dans certains cas, elle peut identifier de petits implants hémorragiques péritonéaux en hypersignal T1, au niveau du cul-de-sac de Douglas, du péritoine pelvien postérieur, à la surface des ligaments larges ou bien à la surface des ovaires. D'autre part, la présence d'adhérences peut être évoquée sur des signes indirects comme l'attraction des ovaires en position centrale et postérieure (*kissing ovaries*), une oblitération du cul-de-sac de Douglas avec des épanchements péritonéaux suspendus, ou des signes directs avec la présence de bandes plus ou moins épaisses de siège intrapéritonéal ou à la surface des ovaires. Enfin, la capacité de séquences IRM de susceptibilité magnétique à détecter des dépôts de désoxyhémoglobine ou d'hémosidérine pourrait être intéressante car plus sensible dans la détection de micro-saignements superficiels [7]. Malgré ce potentiel qui reste à évaluer, l'imagerie n'a pas de rôle pour affirmer et encore moins pour infirmer la présence d'une endométriose superficielle. La cœlioscopie reste la procédure diagnostique et thérapeutique avec la destruction (coagulation, vaporisation laser) ou l'exérèse des lésions efficaces dans le traitement de l'endométriose superficielle.

Endométriome

Les localisations endométriosiques ovariennes possèdent des caractéristiques morphologiques similaires en échographie ou IRM. En échographie, l'endométriome se présente sous la forme d'un kyste à contenu piqueté échogène homogène très évocateur, avec renforcement postérieur et sans vascularisation au Doppler couleur, à la différence du kyste fonctionnel hémorragique. Cet aspect est présent dans plus de 80 % des cas [7]. En IRM, l'hypersignal T1 supérieur ou égal à celui de la graisse sous-cutanée observé dans 90 % des kystes endométriosiques est pathognomonique lorsqu'il persiste sur les séquences pondérées T1 avec suppression de graisse permettant d'éliminer un kyste dermoïde. Un hyposignal T2 (dénommé « *shading* ») dans tout ou partie du kyste avec parfois des niveaux surajoutés permet de renforcer la conviction diagnostique et s'explique par la concentration élevée en hémosidérine. La présence de caillots habituellement périphériques et

de taille variable, donnant un aspect de « pseudo-végétations » échogènes en échographie et en hyposignal en IRM ou bien de cloisons formées par de la fibrine ne doit pas égarer vers une tumeur épithéliale ; au contraire, ce signe du caillot constitue un argument supplémentaire pour différencier un endométriome d'un kyste hémorragique puisque un « *shading sign* » peut exister dans un kyste hémorragique [11]. Si l'échographie caractérise les endométriomes supracentimétriques, l'IRM permet de détecter ou de caractériser des petits endométriomes non visualisés ou non caractérisés en échographie. Néanmoins, l'impact thérapeutique du diagnostic de ces petits endométriomes reste discutable et l'IRM n'est pas recommandée pour le diagnostic des endométriomes en dehors de situations particulières. L'échographie (et l'IRM pour les petites lésions) permet donc d'affirmer ou d'infirmer avec certitude la présence d'un endométriome, alors que la cœlioscopie peut méconnaître ces kystes. Elle en permet le traitement réservé en règle au kyste d'au moins 3 cm de diamètre : kystectomie intrapéritonéale (KIP) suivie de la destruction de la paroi du kyste par coagulation bipolaire.

Endométriose péritonéale profonde

Les caractéristiques histologiques des lésions sous-péritonéales profondes sont différentes de celles de l'endométriose péritonéale superficielle et des endométriomes, car à l'intérieur des nodules l'épithélium glandulaire et son stroma représentent moins de 25 % du volume de l'endométriose, tandis que le tissu fibroconjonctif et les fibres musculaires lisses constituent 75 % de ce volume [12]. Cela explique en IRM l'aspect en hyposignal T1 et surtout T2 des lésions d'endométriose profonde en rapport avec cette hyperplasie fibromusculaire ; les spots hyper-intenses en T1 traduisant des implants hémorragiques et les spots hyper-intenses en T2 traduisant des implants kystisés sont plus rares. L'infiltration endométriosique peut, en fonction du type de structures anatomiques intéressées, prendre un aspect linéaire, nodulaire ou de masse à contours plus ou moins irréguliers, de taille variable en fonction du nombre de structures anatomiques intéressées par le processus endométriosique.

L'IRM est certainement l'examen offrant le meilleur compromis sensibilité/spécificité pour le diagnostic d'endométriose profonde.

I. ATTEINTES DU COMPARTIMENT POSTÉRIEUR

I.a. Torus et ligaments utéro-sacrés

L'atteinte du compartiment postérieur représente la localisation la plus fréquente de l'endométriose profonde rencontrée dans 90 % des cas dans la série princeps de Bazot [13]. L'infiltration du torus qui correspond à la zone d'insertion des ligaments utéro-sacrés sur le col de l'utérus se traduit par un épaississement irrégulier et/ou un nodule plus ou moins spiculé. Le diagnostic d'atteinte des ligaments utéro-sacrés est porté sur un épaississement irrégulier nodulaire, souvent asymétrique. L'atteinte du torus peut s'accompagner d'une rétroflexion utérine, une attraction de la paroi rectale antérieure, gênant d'ailleurs la visualisation de la masse fibreuse siégeant au niveau du torus.

L'atteinte des ligaments utéro-sacrés est correctement visualisée en celioscopie à travers le péritoine pelvien, en l'absence d'une atteinte importante du cul-de-sac de Douglas et/ou d'un bassin gelé. Aussi, en cas d'atteinte importante d'endométriose profonde obturant le cul-de-sac de Douglas, la visualisation de l'atteinte des ligaments utéro-sacrés ne sera possible que grâce à l'imagerie [14].

I.b. Cul-de-sac vaginal postérieur

L'atteinte du cul-de-sac vaginal postérieur est plus rare, rencontrée dans 10 à 20 % des cas en cas d'endométriose profonde. Elle peut se traduire par une oblitération du cul-de-sac vaginal postérieur, une masse au sein du cul-de-sac vaginal postérieur ou un épaississement de la paroi vaginale formant le cul-de-sac vaginal postérieur. Il peut exister des faux positifs en IRM en cas de rétroflexion utérine et/ou d'adhérences associées.

L'examen clinique est relativement performant pour le diagnostic d'une atteinte du cul-de-sac vaginal qui se traduit par un nodule ou une induration au toucher vaginal. L'IRM, à condition que les culs-de-sac vaginaux postérieurs aient été bien déplissés par du gel vaginal, est très performante pour le diagnostic d'atteinte du cul-de-sac vaginal postérieur et permet de mesurer la taille d'un éventuel nodule. L'atteinte vaginale est importante à connaître, en particulier en cas d'atteinte digestive associée, du fait du risque de fistule postopératoire recto-vaginale à connaître et à prévenir.

I.c. Septum recto-vaginal

Le septum recto-vaginal est inconstamment visualisé en IRM sous forme d'une lame graisseuse entre la paroi postérieure du vagin et la paroi antérieure du rectum. L'atteinte du septum recto-vaginal est rencontrée dans 10 % des cas de lésions d'endométriose profonde. Elle se développe en général à partir d'une lésion située plus haut au niveau du torus des ligaments utéro-sacrés ou du fornix vaginal postérieur, et atteint le tiers supérieur du septum recto-vaginal. De façon beaucoup plus rare, l'atteinte est isolée, localisée au niveau des deux tiers inférieurs du septum recto-vaginal.

L'atteinte du septum recto-vaginal est inconstamment identifié en cœlioscopie. Il est donc important d'en faire le diagnostic en IRM. L'autre avantage de l'IRM est de permettre la recherche d'une atteinte rectale associée qui est la principale question posée devant une endométriose recto-vaginale, l'exérèse d'un nodule de la cloison recto-vaginale isolé, sans atteinte rectale associée, étant simple sous cœlioscopie.

I.d. Cul-de-sac de Douglas

L'atteinte du cul-de-sac de Douglas se manifeste par une masse s'étendant entre le bord postérieur du col utérin ou de l'isthme et la paroi recto-sigmoïdienne. De ce fait, le volume du cul-de-sac de Douglas est diminué en cas d'endométriose profonde avec atteinte du cul-de-sac de Douglas. La présence d'anses grêles ou de graisse entre le bord postérieur du col et la paroi recto-sigmoïdienne permettent d'infirmer une atteinte du cul-de-sac de Douglas [15].

Une atteinte du cul-de-sac de Douglas lorsque celui-ci est oblitéré de façon totale empêchera une vision à travers le péritoine de l'espace sous-péritonéal, et en particulier des ligaments utéro-sacrés, expliquant l'importance d'un bilan exhaustif préopératoire.

I.e. Rectum et recto-sigmoïde

L'endométriose digestive est définie par une infiltration endométriosique de la musculuse pariétale. Sa prévalence augmente avec la sévérité de l'atteinte pelvienne. L'atteinte digestive survient en règle à partir de l'extension d'une atteinte rétro-utérine ou rétro-vaginale, la difficulté étant de différencier des lésions atteignant la

séreuse digestive des lésions pénétrant réellement le tube digestif avec une atteinte de la musculéuse.

L'IRM visualise une masse infiltrant la paroi digestive antérieure présentant un angle de raccordement obtus avec le tube digestif sain au voisinage, associée à une disparition de l'interface graisseuse entre l'utérus et le recto-sigmoïde et une attraction antérieure du rectum vers le torus. La multifocalité est retrouvée dans 40 % des cas en cas d'atteinte digestive et toute atteinte rectale ou recto-sigmoïdienne doit faire rechercher une autre lésion digestive. Toutes atteintes digestives confondues, les atteintes du rectum ou de la jonction recto-sigmoïdienne représentent 2/3 des atteintes digestives, les atteintes sigmoïdiennes isolées environ 15 % et les atteintes iléales, cæcales ou appendiculaires également environ 15 % [16]. Ces dernières sont souvent difficiles à visualiser en IRM et devront être systématiquement recherchées en échographie et en peropératoire.

Le diagnostic et le bilan d'une atteinte digestive dans l'endométrieose est un point clef de la prise en charge thérapeutique, le traitement d'une atteinte colorectale dans le cadre d'une endométrieose ne devant se faire que dans un centre d'expert, du fait de la difficulté et des risques de complications de cette chirurgie, avec en particulier des fistules recto-vaginales, mais également du fait de la récurrence de la maladie parfois due à des exérèses incomplètes.

En dehors de la multifocalité, les éléments qui ont un impact sur la prise en charge, sont :

- la taille de la ou des lésions d'endométrieose digestive ;
- la distance de la lésion la plus basse par rapport à la marge anale ;
- la profondeur de pénétration dans la paroi digestive : sous-muqueuse, musculéuse interne ou profonde. Pour cette différenciation, l'échographie endovaginale et l'écho-endoscopie sont des examens bien supérieurs à l'IRM pour estimer l'atteinte en profondeur et faire envisager une résection digestive plutôt qu'une résection superficielle de la paroi (*shaving*) ;
- la proportion de circonférence du côlon ou du rectum atteint ;
- le pourcentage de sténose.

II. ATTEINTE DU COMPARTIMENT MOYEN

II.a. Utérus (ou adénomyose externe)

Les implants d'adénomyose externe siègent sur la séreuse utérine et vont pénétrer le myomètre utérin par l'extérieur. Cette pathologie est tout à fait différente, par son aspect et ses conséquences, de l'adénomyose caractérisée par la présence de tissus endométriaux ectopiques à l'intérieur du myomètre, siégeant en règle au niveau de la partie interne du myomètre.

Le diagnostic d'adénomyose externe ne peut pas être suspecté cliniquement. Il est en règle générale bien fait par la coelioscopie. En revanche, il est essentiel d'avoir une cartographie de ces implants péri-utérins et de savoir s'ils pénètrent le myomètre avant de les extirper, du fait de la fragilisation du myomètre induit par cette chirurgie, avec des risques d'hystérectomie d'une part, et surtout de grossesse à risque dans les suites d'une telle chirurgie.

II.b. Ovaire

Les atteintes de l'ovaire sont les atteintes les plus fréquentes d'endométriose. Néanmoins, elles sont considérées soit comme des atteintes péritonéales superficielles avec des implants péri-ovariens, soit comme des endométriomes (cf *supra*).

II.c. Trompes utérines

L'endométriose tubaire est une localisation relativement rare d'endométriose, elle est rencontrée chez moins de 5 % des patientes avec une endométriose. Plus fréquemment il existe un hydrosalpinx, conséquence d'une distorsion d'adhésion ou d'une fibrose autour de la trompe utérine, alors qu'un hématosalpinx peut témoigner d'une hémorragie intra-luminale à partir des implants siégeant sur la muqueuse, le plus souvent non individualisés en imagerie.

L'atteinte des trompes utérines est une des explications de l'infertilité chez les patientes présentant une endométriose. Cependant l'atteinte tubaire et l'anomalie du rapport anatomique tubo-ovarien sont bien mis en évidence en coelioscopie, rendant pour cette localisation l'impact de l'IRM modéré.

II.d. Ligament rond

L'endométrieose du ligament rond est très largement sous-estimée dans la littérature car insuffisamment recherchée en imagerie et parfois non visualisée en coelioscopie. Dans une série incluant 174 patientes ayant bénéficié d'une coelioscopie pour traitement d'une endométrieose profonde, un taux de 14 % d'endométrieose du ligament rond a été récemment retrouvé [17]. L'atteinte du ligament rond se manifeste en IRM par un épaississement du ligament, l'existence de nodules sur ce ligament ou un trajet anormalement médian vers la vessie du ligament.

II.e. Paramètres et uretères

L'atteinte des paramètres est également sous-estimée : dans une étude incluant 153 patientes suspectes d'endométrieose profonde, une atteinte des paramètres a été retrouvée chez près d'un quart des patientes [18]. Ces lésions paramétriales sont bien visualisées en IRM sous forme d'une infiltration tissulaire autour du stroma du col avec une sémiologie en imagerie proche de celle décrite dans les infiltrations paramétriales des cancers du col utérin. Le risque principal de cette atteinte paramétriale est l'atteinte urétérale, et une dilatation des cavités pyélo-calicielles doit systématiquement être recherchée dans un bilan d'endométrieose en échographie ou sur des séquences axiales remontant jusqu'aux hiles rénaux.

Le diagnostic d'une atteinte paramétriale par l'imagerie dans le cadre d'une endométrieose est donc majeur, d'autant plus que ce diagnostic est très inconstamment suspecté par l'examen clinique [18] et qu'en plus de l'atteinte potentielle urétérale avec destruction à bas bruit du rein, un engainement de l'artère utérine peut compliquer le geste opératoire.

III. ATTEINTE DU COMPARTIMENT ANTÉRIEUR

III.a. Cul-de-sac vésico-utérin

Le cul-de-sac vésico-utérin est le siège le plus fréquent des atteintes antérieures, ces atteintes antérieures sont rarement isolées et associées dans trois quarts des cas à des atteintes postérieures. Elles sont plus fréquentes en cas d'adénomyose utérine associée et en cas d'antécédent de césarienne. Elles se manifestent sous la forme d'une masse siégeant entre la vessie et l'utérus, souvent associée à une antéflexion de l'utérus, et entraînent parfois une oblitération du cul-de-sac vésico-utérin.

L'atteinte du cul-de-sac vésico-utérin est bien vue en cœlioscopie et les questions posées à l'IRM devant les atteintes du cul-de-sac vésico-utérin sont l'atteinte par contiguïté de la vessie et l'atteinte par contiguïté de la face antérieure du myomètre avec une adénomyose externe.

III.b. Vessie

L'atteinte de la vessie est rare, elle siège en règle au niveau de la face postéro-supérieure de la vessie et reste le plus souvent confinée à la séreuse vésicale. Une extension au trigone et aux méats urétéraux provoquant une dilatation sus-jacente doit être recherchée de façon préférentielle par échographie.

En dehors de l'imagerie essentielle, le diagnostic d'une atteinte vésicale reste difficile. Les signes fonctionnels urinaires sont souvent absents, la cœlioscopie est en échec et la cystoscopie est souvent négative du fait de l'absence d'atteinte de la muqueuse.

III.c. Septum vésico-vaginal

Les atteintes du septum vésico-vaginal sont rares et difficiles à visualiser du fait de l'accolement de la paroi vaginale antérieure et de la paroi vésicale postérieure. Typiquement, elles se manifestent sous la forme d'une lésion kystique en hypersignal sur les séquences pondérées en T1 témoignant de son caractère hémorragique et ont l'aspect d'un endométriose.

CONCLUSION

L'imagerie, au même titre que la cœlioscopie, ne suffit pas à faire le diagnostic d'endométriose. Elle est mise en échec dans les endométrioses superficielles évoquées sur l'IRM sur des signes indirects ou très subtils. Elle est très performante pour le diagnostic d'endométriome pour lequel l'échographie suffit. Elle est très complémentaire de la cœlioscopie pour les endométrioses profondes puisqu'elle permet, en particulier par l'IRM, une cartographie lésionnelle en visualisant des lésions sous-péritonéales non vues en cœlioscopie. L'échographie dirigée apporte en outre des informations supplémentaires dans l'évaluation de la profondeur de l'atteinte pariétale du tube digestif ou de la vessie.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné Professeur Patrice Taourel, déclare sur l'honneur n'avoir aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Bibliographie

- [1] Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N *et al.* L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». *Gynécologie obstétrique & fertilité* 2003;31:197-206.
- [2] Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-98.
- [3] Roman H, Bourdel N, Rigaud J *et al.* Endométriose et douleurs pelvipérinéales chroniques. *Progrès en urologie* 2010;20:1010-8.
- [4] Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Relations entre endométriose et algie pelvienne chronique : quel est le niveau de preuve ? *Gynécologie obstétrique & fertilité* 2009;37:57-69.
- [5] Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JP *et al.* Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:719-26.
- [6] Thomassin I, Bazot M, Detchev R *et al.* Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:1264-71.
- [7] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Susceptibility-weighted MRI of extra-ovarian-endometriosis: preliminary results. *Abdom Imaging* 2015;40:2512-6.
- [8] Guerriero S, Ajossa S, Melis G. Performance of US in the diagnosis of endometrioma. *Radiology* 2000;215:305-7.
- [9] Togashi K, Nishimura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T *et al.* Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991;180:73-78.
- [10] Outwater E, Schiebler ML, Owen RS, Schnall MD. Characterization of hemorrhagic adnexal lesions with MR imaging: blinded reader study. *Radiology* 1993;186:489-494.
- [11] Corwin MT, Gersovich EO, Lamba R, Wilson M, McGrahan JP. Differentiation of ovarian endometriomas from hemorrhagic cysts at MR Imaging: utility of the T2 dark spot sign. *Radiology* 2014;271:126-32.
- [12] Bazot M, Lafont C, Rouzier R *et al.* Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility* 2008;1-9.
- [13] Bazot M, Darai E, Hourani R *et al.* Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004;232:379-89.
- [14] Hensen JH, Puylaert JB. Endometriosis of the posterior cul-de-sac: clinical presentation and findings at transvaginal ultrasound. *AJR* 2009;192:1618-24.
- [15] Loubeyre P, Petignat P, Jacob S *et al.* Anatomic distribution of posterior deeply infiltrating endometriosis on MRI after vaginal and rectal gel opacification. *AJR* 2009;192:1625-31.
- [16] Leconte M, Borghese B, Chapron C, Dousset B. Localisations digestives de l'endométriose. *Gynécologie – Obstétrique - Presse Med* 2012;41:358-66.
- [17] Crispi CP, Pereira de Souza CA, Oliveira MA *et al.* Endometriosis of the round ligament of the uterus. *Journal of minimally invasive gynecology* 2012;19:46-51.
- [18] Carnignani L, Vercellini P, Spinelli M *et al.* Pelvic endometriosis and hydro-ureteronephrosis. *Fertility and sterility* 2010;93:1741-4.

L'analyse morphologique peut-elle expliquer les manifestations cliniques de l'endométriose ?

J.C. NOËL
(Bruxelles, Belgique)

Mots clés : morphologie, endométriose, douleur

INTRODUCTION

Un des symptômes majeurs de l'endométriose, et en particulier de l'endométriose profonde, est la « douleur », qui représente probablement un des facteurs essentiels de la maladie, responsable à la fois de multiples conséquences invalidantes pour les patientes et d'un coût substantiel du point de vue de la santé publique. Ces dernières années, il est apparu que les interactions morphologiques et biologiques entre les lésions d'endométriose (à savoir non seulement les composantes glandulaires et/ou stromales de l'endométriose, mais aussi la composante inflammatoire qui y est associée) et les structures nerveuses constituaient un élément clé dans les lésions douloureuses associées à

Hôpital universitaire Érasme-ULB - Unité de gynécopathologie et de pathologie mammaire -
808 route de Lennik - 1070 Bruxelles - Belgique

Correspondance : Jean-Christophe.Noel@erasme.ulb.ac.be

cette maladie. À partir de nos différents travaux et de ceux de la littérature, plusieurs évidences ont vu le jour, à savoir :

1. qu'il existe une intime relation entre les lésions d'endométriiose et les rameaux nerveux, et en particulier les fibres myélinisées S100 positives, classiquement associées, mais ce de manière non exclusive, à la contraction des fibres musculaires, mais également à la douleur [1] ;
2. que les lésions d'endométriiose ou l'infiltrat inflammatoire qui est associé, et en particulier les mastocytes, sont responsables de la sécrétion de divers médiateurs de la douleur incluant notamment le PGE2, l'histamine, les kinines... ;
3. que les lésions d'endométriiose sont capables de synthétiser divers facteurs neurotrophiques incluant notamment le NGF, les NT 3/4/5, le BDNF, responsables en partie d'une part d'une modification de la neuroplasticité et d'autre part d'une augmentation de la densité des fibres nerveuses autour des foyers d'endométriiose [2] ;
4. que l'interaction entre les fibres nerveuses et les lésions pourraient augmenter la capacité migratoire des cellules endométriosiques, notamment stromales.

CONCLUSION

Le « *cross-talk* » intime entre les lésions d'endométriiose et les nerfs explique en partie la symptomatologie douloureuse liée à cette maladie.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Anaf V *et al.* Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum reprod* 2000;15:

1744-50.

[2] Berkley KJ *et al.* The pain of endometriosis. *Science* 2005;308:1587-9.

Traitement des endométrïomes : comment préserver le capital folliculaire ?

Y. AUBARD*, P. PIVER, T. GAUTHIER
(Limoges)

Mots clés : endométrïomes ovariens, préservation de la fertilité

L'endométrïome ovarien (EO) est un nodule d'endométrïose solide ou kystique localisé à l'ovaire [1]. On estime que ces lésions ovariennes touchent entre 17 et 44 % des patientes atteintes d'endométrïose [2]. Les EO surviennent chez la femme en âge de procréer avec une médiane se situant vers l'âge de 35 ans. Dès lors le problème de la préservation de la fertilité se pose chez ces patientes dans la prise en charge thérapeutique de leurs endométrïomes.

Plusieurs questions peuvent être envisagées quand on s'intéresse à l'association endométrïome-fertilité :

- Quelle est la part des EO dans la survenue d'une infertilité ?
- Quelle est la prise en charge optimale des EO pour éviter une altération de la fertilité ?

Hôpital mère-enfant du CHU de Limoges - Service de gynécologie-obstétrique -
7 avenue D. Larrey - 87000 Limoges

* Correspondance : yves.aubard@unilim.fr

- En cas de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP), comment gérer les éventuels EO ovariens ?
- Peut-on prévenir la perte de la réserve ovarienne chez les femmes porteuses d'EO ?

I. LES ENDOMÉTRIOMES OVARIENS SONT-ILS RESPONSABLES D'INFERTILITÉ ?

La participation des EO dans l'infertilité liée à l'endométriose est discutée [3].

Moins de 10 % des EO sont découverts par le biais d'une infertilité [4].

Chez les femmes porteuses d'EO, les taux d'AMH sont identiques à des patientes contrôles (sans endométriose) et significativement supérieurs à des patientes opérées d'EO. C'est donc l'intervention qui est source de la baisse des taux d'AMH et pas l'endométriome lui-même [5].

Horikawa s'est intéressé à la répartition des ovulations entre les deux ovaires chez des patientes ayant un EO unilatéral. L'ovaire porteur de l'endométriome n'ovule que dans 34,4 % des cas [6].

Les EO ont donc une part probablement faible dans l'apparition d'une infertilité.

II. LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRAITEMENT DES ENDOMÉTRIOMES OVARIENS

II.a. L'abstention thérapeutique

Beaucoup d'EO sont asymptomatiques, l'abstention thérapeutique peut donc être envisagée, d'autant plus que nous avons vu leur faible impact sur la fertilité. Cependant, dans l'endométriome isolé asymptomatique, aucune donnée ne permet de recommander une prise en charge plutôt qu'une autre, médicale, chirurgicale, ou abstention [7]. Si la plupart des auteurs s'accordent pour ne pas traiter les EO inférieurs à 3 cm, il n'y a pas de données dans la littérature permettant de définir une taille limite au-dessous de laquelle il ne faut pas traiter.

En cas d'abstention thérapeutique, un contrôle régulier par échographie est recommandé [8].

II.b. Les traitements médicaux

Les traitements médicamenteux de l'endométriose (agonistes du GnRH, estro-progestatifs, progestatifs, danazol...) ont une réputation de faible efficacité sur les EO.

Le traitement médical préopératoire par agonistes du GnRH permet une réduction du volume des EO et du score d'endométriose (AFS-R), mais n'apporte pas de bénéfice per- ou postopératoire. Si une chirurgie est proposée, le traitement médical systématique préopératoire n'est pas préconisé selon les recommandations de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [7, 9]. Le traitement postopératoire par progestatifs ou œstroprogestatifs continus ou discontinus pendant au moins 6 mois diminue le risque de récurrence d'EO par rapport à l'abstention [7].

II.c. La ponction sous contrôle échographique

Simple

Le drainage simple des EO expose à des taux de récurrences très élevés (53-97,6 %) et il est associé à un risque infectieux (1,3 %) [10], ainsi la ponction n'est pas recommandée, ni pour le diagnostic, ni pour les traitements des EO [11].

La ponction avec injection intrakystique (sclérothérapie à l'éthanol)

De nombreux auteurs ont proposé d'injecter un produit dans les EO après ponction, pour diminuer les taux de récurrence. Plusieurs produits ont été utilisés (éthanol, méthotrexate, tétracycline), l'éthanol semble donner les meilleurs résultats.

Les taux de récurrences des EO après sclérothérapie à l'éthanol sont très diversement appréciés dans la littérature. Noma et Yoshida font état de 62,5 % de récurrence si l'éthanol est laissé moins de 10 minutes et 9,1 % pour plus de 10 minutes [12].

Koite dans une revue de la littérature conclut que la sclérothérapie avant FIV ne diminue pas le taux de grossesses, le nombre d'ovocytes ponctionnés, la qualité des embryons et n'altère pas les dosages hormonaux, par rapport aux patientes infertiles sans EO [13].

Cependant aucune étude prospective randomisée n'a comparé les résultats de la chirurgie classique et de la sclérothérapie en termes de fertilité.

II.d. Le traitement chirurgical

La voie d'abord

La voie coelioscopique a fait la preuve de sa supériorité par rapport à la laparotomie en termes de recours aux analgésiques, de durée d'hospitalisation et de durée de convalescence, pour des résultats identiques [14].

Angioni a évalué la technique coelioscopique par *single port* dans une étude cas-témoins et il ne recommande pas cette procédure pour préserver la fertilité des patientes atteintes d'EO [15].

Kystectomie intrapéritonéale

C'est la technique classique décrite en France par l'école clermontoise [1]. Elle consiste en une incision de la coque ovarienne sur le bord antimésial. Puis identification du plan de clivage entre la paroi du kyste et le reste du tissu ovarien et ablation de cette paroi. Le clivage est parfois difficile, notamment dans les gros EO. Une hémostase du tissu ovarien est souvent nécessaire.

Les techniques de fenestration

Elles consistent en une ouverture de l'endométriome, suivie d'un rinçage du contenu puis d'une destruction de la coque kystique par électrocoagulation ou vaporisation laser qui peut être proposée en un temps ou deux.

III. IMPACT DE LA CHIRURGIE DES EO SUR LA FERTILITÉ

III.a. Comparaison kystectomie/fenestration destruction

La méta-analyse de Hart [16] et d'autres travaux concluent à la supériorité de la kystectomie sur la fenestration/destruction en termes de récurrence de l'endométriome et des douleurs, et en termes de grossesse chez les patientes hypofertiles. Les auteurs concluent de la manière suivante : « chez les femmes infertiles porteuses d'EO néces-

sitant une chirurgie, les opérateurs doivent pratiquer l'excision de la coque kystique, plutôt que le drainage avec électrocoagulation de la paroi de l'endométriome afin d'améliorer le taux de grossesses spontanées » [16].

III.b. Impact général

Les EO au sein d'une endométriiose

Chez les patientes porteuses d'une endométriiose modérée ou sévère, il n'y a pas d'étude contrôlée comparant l'impact sur la fertilité de la chirurgie et de l'abstention thérapeutique. Cependant deux cohortes prospectives de bonne qualité montrent que la chirurgie fait passer les taux bruts de grossesses à 57-69 % dans l'endométriiose modérée et à 52-68 % dans l'endométriiose sévère, ce qui est nettement supérieur aux taux observés en l'absence de chirurgie (respectivement 33 % et 0 %) [17, 19].

Il y a donc un intérêt à opérer les endométrioses modérées ou sévères pour améliorer la fertilité des patientes. Cependant les données sont moins claires en ce qui concerne l'attitude à observer lorsqu'il existe un ou plusieurs EO au sein de cette endométriiose.

Les EO isolés

Sur une série prospective de 302 patientes, Coccia [20] démontre qu'après chirurgie des endométriomes bilatéraux la date de survenue d'une insuffisance ovarienne est corrélée à la taille totale des kystes. Il n'observe pas de ménopause précoce si la lésion était unilatérale. Le même auteur rapporte que l'âge médian de la survenue de la ménopause est plus précoce chez les patientes soumises à une kystectomie bilatérale pour endométriome contre une kystectomie unilatérale (42,1 + 5,1 ans, contre 47,1 + 3,5 ans, $p = 0,003$).

De nombreuses études se sont intéressées à l'évaluation de la réserve ovarienne après chirurgie des endométriomes. Cette chirurgie diminue la réserve ovarienne dans deux méta-analyses [21, 22] et dans une étude plus récente [23]. Raffy [21] observe une chute de 40 % des taux sériques d'AMH à court terme. Tanprase [24] confirme cette baisse sur des dosages itératifs d'AMH après chirurgie à une semaine, un mois, trois mois et six mois. L'auteur ne trouve pas de différence significative entre les techniques d'hémostase par électrocoagulation ou par suture.

Dans son étude sur 28 patientes opérées d'endométriomes unilatéraux, Horikawa [6] note que le taux d'ovulation du côté opéré

passait de 34,4 % en préopératoire à 16,9 % en postopératoire. Le taux de grossesse par ovulation n'était pas diminué.

III.c. Recommandations

Les recommandations du CNGOF 2014 restent d'actualité : « les endométrioses sont rarement isolés. Dans l'endométriose isolée asymptomatique, aucune donnée ne permet de recommander une prise en charge plutôt qu'une autre, médicale, chirurgicale, ou abstention (grade C). Chez les femmes ayant un endométriose associée à des douleurs, il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un traitement antalgique par rapport à un autre (grade C). Aucune étude ne permet de recommander une hormonothérapie par rapport à une autre : progestatifs, œstroprogestatifs, agonistes du GnRH, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, ou danazol (grade C). Chez les femmes ayant un endométriose associée à une infertilité traitée en assistance médicale à la procréation, la chirurgie n'est pas plus efficace que le traitement médical ou l'abstention (NP2). Aucune stratégie thérapeutique ne peut être recommandée (grade B). Il n'y a pas d'argument permettant de déterminer une taille pour laquelle le traitement chirurgical doit être privilégié par rapport au traitement médical ou à l'abstention (grade C) » [7].

Les recommandations ESHRE précisent qu'« il n'est pas recommandé de procéder à l'exérèse des EO asymptomatiques découverts de manière fortuite, car l'histoire naturelle de la maladie est mal connue » [9].

IV. PRISE EN CHARGE DES ENDOMÉTRIOMES EN COURS DE FIV

Il est désormais unanimement admis que l'endométriose, surtout évoluée (stades 3 et 4), est associée à une moins bonne qualité des ovocytes ponctionnés en FIV et à des taux moins bons de fécondation [25]. Cependant, une fois les ovocytes fertilisés, il n'y a pas de diminution des taux d'implantation, de développement embryonnaire, de grossesse et de naissance d'enfants normaux, par rapport à des patientes non atteintes d'endométriose [25].

En ce qui concerne les EO, de nombreux travaux se sont intéressés à l'attitude à adopter chez les patientes porteuses d'EO et

nécessitant une stimulation d'ovulation. La méta-analyse d'Hamdan [26] apporte des renseignements intéressants : chez les patientes porteuses d'EO comparées aux autres, les taux d'enfants nés vivants et de grossesses cliniques sont identiques. Les nombres d'ovocytes ponctionnés sont inférieurs et les taux de cycles interrompus sont plus importants. Si l'on compare les patientes porteuses d'EO non opérées à celles qui ont été opérées avant la FIV, les taux d'enfants nés vivants, de grossesses cliniques et d'ovocytes ponctionnés sont identiques.

La ponction échoguidée des EO pré-FIV n'a pas fait la preuve de son intérêt [8]. Certains ont proposé la sclérothérapie à l'éthanol, pré-FIV [27], avec des résultats peu probants pour d'autres [28], nous manquons également d'études comparatives pour recommander une telle procédure.

Si un EO est accidentellement ponctionné au cours du recueil ovocytaire, les résultats ne semblent pas devoir être affectés. Il faut cependant être conscient du risque accru d'infection secondaire, avec éventuellement la survenue d'un abcès ovarien, parfois de manière retardée [8]. Une antibioprophylaxie est alors recommandée [29].

Ainsi les recommandations de l'ESHRE préconisent de n'opérer les EO avant stimulation qu'en cas de douleurs ou de gêne pour la ponction des follicules, car la chirurgie diminue la réserve ovarienne, spécialement lors de chirurgies itératives.

On peut donc conclure que l'impact de l'endométriome ovarien sur les résultats de la FIV est limité ou absent [8]. La kystectomie pré-FIV ne semble cependant pas altérer les résultats de la FIV, sauf si elle est itérative. Il reste donc une petite place aux interventions pré-FIV : les EO douloureux et les très volumineux EO qui pourraient gêner le recueil ovocytaire.

V. PLACE DES PROCÉDURES D'AMP CHEZ LES PATIENTES PORTEUSE D'EO DANS LE BUT DE PRÉSERVER LA FERTILITÉ

Nous avons vu que les femmes porteuses d'EO sont exposées à une perte de leur réserve ovarienne essentiellement liée aux éventuelles interventions, parfois itératives, qu'elles vont subir. Dès lors on peut envisager de leur appliquer les techniques récentes de préservation de la réserve ovarienne que sont la congélation du cortex ovarien (CCO) ou des ovocytes (CO).

La CCO est une technique qui a fait la preuve de son efficacité en termes de naissance d'enfants vivants [30] mais qui reste encore d'un rendement assez faible [31], il paraît donc logique de ne la réserver qu'aux situations extrêmes où une ovariectomie est nécessaire. Dans ces situations rares, il est toujours possible de congeler le cortex de l'ovaire enlevé.

La CO peut être réalisée sur des ovocytes matures après stimulation ovarienne [32] ou sur des ovocytes immatures, nécessitant alors une maturation *in vitro* (MIV) [33]. Dans le cadre des EO, ces procédures sont à proposer dans les situations où la réserve ovarienne de la patiente est sérieusement menacée :

- chirurgie itérative ;
- chirurgie bilatérale ;
- chirurgie chez une patiente âgée de plus de 35 ans.

Dans ces situations il est licite de songer à proposer une cryopréservation d'ovocytes aux patientes. Un dosage préopératoire d'AMH peut aider à prendre la décision. On peut également recourir à la CO après une chirurgie plus importante que prévue, là aussi l'évaluation de la réserve ovarienne par dosage d'AMH, cette fois-ci en postopératoire, peut aider à prendre la décision.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à signaler.

Bibliographie

- [1] Paillocher N, Paris L, Boussion F, Cotici V, Croué A, Anglade E, *et al.* Endométriomes ovariens. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2006;150-A-70:1-8.
- [2] Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999;72:310-5.
- [3] de Ziegler D, Borghese B. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* 2010;376:730-8.
- [4] Lee DY, Kim HJ, Yoon BK. Clinical Characteristics of Adolescent Endometrioma. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;18(pii):S1083-3188.
- [5] Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, ijaoui G, de Mouzon J. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012;27:3294-303.
- [6] Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25(6):239-44.
- [7] French College of Gynecologists and Obstetricians. Recommendations for clinical practice: Presumed benign ovarian tumors—short text. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):856-66.
- [8] Audebert A. Endométriome ovarien associé à une infertilité : quelle est la place de l'abstention thérapeutique ? *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33:416-22.
- [9] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.*ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
- [10] Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, Trio D, Pittelli M, Rangoni G. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. *Fertil Steril.* 1995;64:709-13.
- [11] Garcia-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernandez ME, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Apr;*187:25-9.
- [12] Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;72:35-9.
- [13] Koike T, Minakami H, Motoyama M, Ogawa S, Fujiwara H, I S. Reproductive performance after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105:39-43.
- [14] Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Piras B, Floris M, Palomba M, *et al.* Laparoscopic management of endometriomas: a randomized trial *versus* laparotomy. *Journal of Gynecologic Surgery.* 1996;12:41-6.
- [15] Angioni S, Pontis A, Cela V, Sedda F, Genazzani AD, Nappi L. Surgical technique of endometrioma excision impacts on the ovarian reserve. Single-port access laparoscopy *versus* multiport access laparoscopy: a case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jun;31(6):454-7.
- [16] Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004992.
- [17] Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 1985;44(1):35-41.
- [18] Nezhat C, Nezhat FR. Safe laser endoscopic excision or vaporization of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989; 52(1):149-51.
- [19] Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007;22(1):266-71.
- [20] Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3000-7.
- [21] Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3146-54.
- [22] Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a syste-

- matic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1531-8.
- [23] Suksompong S, Dejarkom S, Petyim S, Dangrat C, Orachon D. Ovarian reserve evaluation by anti-müllerian hormone in women undergoing laparoscopic cystectomy of endometrioma. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(11):1389-95.
- [24] Tanprasertkul C, Ekarattanawong S, Sreshtaputra O, Vutyavanich T. Impact of hemostasis methods, electrocoagulation *versus* suture, in laparoscopic endometriotic cystectomy on the ovarian reserve: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2014 Aug;97 Suppl 8:S95-101.
- [25] Shebl O, Sifferlinger I, Habelsberger A, Oppelt P, Mayer RB, Petek E, *et al.* Oocyte competence in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;Jun 18. doi: 10.1111/aogs.12941. [Epub ahead of print].
- [26] Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):809-25.
- [27] Yazbeck C, Madelenat P, Ayel J. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:121-5.
- [28] Lee KH, Kim CH, Lee YJ, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Surgical resection or aspiration with ethanol sclerotherapy of endometrioma before in vitro fertilization in infertile women with endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(4):297-303.
- [29] Benaglia L, Somigliana E, Iemello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril.* 2008;89(5):1263-6.
- [30] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364(9443):1405-10.
- [31] Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(8):1167-70.
- [32] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105(3):755-64.
- [33] Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2013; 99(5): 1173-81.

Adénomyose : quelles sont les alternatives à l'hystérectomie ?

A. FROELIGER, M. HAUDIQUET, J.L. BRUN*
(Bordeaux)

Résumé

Le traitement le plus efficace de l'adénomyose symptomatique en dehors d'un désir de grossesse demeure l'hystérectomie. Cependant, ce traitement radical coûteux est source de morbidités comparé aux alternatives médico-chirurgicales conservatrices. Une revue récente de la littérature rapporte des séries de patientes traitées selon diverses modalités avec un recul variable. Parmi les traitements médicaux, le système intra-utérin au lévonorgestrel a démontré son efficacité seul ou en association aux traitements hystéroscopiques. Les progestatifs oraux et les agonistes de la LHRH constituent des alternatives à court terme, notamment en situation préopératoire. D'autres molécules, telles que les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone et les anti-aromatases, sont actuellement étudiées. En imagerie interventionnelle, les ultrasons focalisés et l'embolisation des artères utérines méritent une mise au point. Enfin, des techniques chirurgicales innovantes conservatrices d'exérèse du tissu adényomateux sont décrites.

Centre Aliénor d'Aquitaine - Hôpital Pellegrin -
Pôle d'obstétrique reproduction gynécologie - 33076 Bordeaux

* Correspondance : jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr

Mots clés : adénomyose, progestatifs, agonistes de la LHRH, ultrasons focalisés, embolisation des artères utérines

INTRODUCTION

L'adénomyose est une pathologie utérine bénigne définie par la présence d'îlots de tissu endométrial dans l'épaisseur du myomètre. Parfois asymptomatique, elle est souvent source de douleurs pelviennes, de ménorragies et d'infertilité. La prévalence est d'environ 20 %. Elle touche surtout les femmes de 35 à 50 ans. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, mais les progrès en imagerie permettent facilement d'évoquer le diagnostic. Le traitement le plus efficace de l'adénomyose symptomatique en dehors d'un désir de grossesse demeure l'hystérectomie. Cependant, ce traitement radical coûteux est source de morbidités comparé aux alternatives médico-chirurgicales conservatrices. Le recours à ces alternatives se justifie chez des femmes ayant un désir de grossesse, désireuses de conserver leur utérus, en fonction des symptômes, du type d'adénomyose (superficielle, profonde, focale, diffuse) et des pathologies associées (myome, endométriose).

I. TRAITEMENTS MÉDICAUX

Les progestatifs sont utilisés pour leur effet anti-œstrogénique, entraînant une atrophie de l'endomètre. Les macroprogestatifs administrés par voie orale sont des norpregnanes (nomégestrol, promégestone) en France en raison de l'arrêt de commercialisation des norstéroïdes (lynestrénol, noréthistérone). Leur efficacité est limitée à moyen terme chez les femmes ayant une adénomyose : les ménorragies et douleurs récidivent dans 30 à 50 % des cas à 6 mois. Le diénogest a montré une efficacité équivalente à celle des analogues de la LHRH sur la réduction des douleurs pelviennes, mais moindre sur le contrôle des ménorragies et la réduction du volume utérin, dans une série comparative de 41 femmes traitées pendant 16 semaines [1].

Les œstrogénostatifs sont peu prescrits dans l'adénomyose, la fraction œstrogénique pouvant être défavorable avec des cas d'aggravation décrits [2]. Les œstrogénostatifs minidosés (éthynylestradiol 30 µg et gestodène 75 µg) ont été comparés au système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) dans une étude randomisée de 62 patientes évaluées à 6 mois. Les 2 traitements ont diminué significativement les douleurs pelviennes et les ménorragies, mais l'efficacité de la pilule était inférieure à celle du SIU-LNG sur ces symptômes [3].

Le SIU-LNG est un traitement médical efficace et bien toléré de l'adénomyose symptomatique. La littérature rapporte de nombreuses études ayant un recul supérieur à un an (Tableau 1) [3-11]. Une réduction significative des ménorragies, voire une aménorrhée (20 à 50 %), sont observées de façon durable. Le bénéfice du SIU-LNG est d'autant plus grand que son insertion se fait au décours d'une endométréctomie [5, 12]. Cependant, le taux d'expulsion ou de retrait prématuré peut atteindre 34 à 37 % dans certaines séries. Un prétraitement par analogues de la LHRH a été proposé un mois avant l'insertion du SIU-LNG afin de diminuer le risque d'expulsion lorsque l'hystérométrie était supérieure à 10 ou 12 cm [13].

Tableau 1 - Effet de système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) chez les femmes ayant une adénomyose symptomatique

Référence	Étude	Nb de patientes	Douleur (EVA)	Hémorragies génitales	Expulsions	Recul
Ozdegimenci, 2011 [4]	Randomisée Hystérectomie (n = 32) SIU-LNG (n = 43)	75	ND	Aménorrhée (SIU-LNG) : 22 (51 %) Oligoménorrhée (SIU-LNG) : 15 (36 %)	1 (2,3 %)	12 mois
Maia, 2003 [5]	Randomisée Résection seule (n = 42) Résection + SIU-LNG (n = 53)	95	ND	Aménorrhée (résection seule) : 9 % Aménorrhée (résection + SIU-LNG) : 100 % Récidive (résection seule) : 19 % Récidive (résection + SIU-LNG) : 0 %	ND	12 mois
Shaaban, 2015 [3]	Randomisée SIU-LNG (n = 31) Estroprogestatifs (n = 31)	62	SIU-LNG : 62 → 18 Estroprogestatifs : 65 → 39 (réduction 71 % vs 40 %)	Jours de saignement/mois SIU-LNG : 9,8 → 2,6 Estroprogestatifs : 9,9 → 5,5	ND	6 mois
Sheng, 2009 [6]	Prospective	94	77 → 11	Taux de satisfaction : 73 %	15 expulsions (16 %) 17 retraits (18 %)	36 mois
Li, 2016 [7]	Prospective	1 100	ND	Score menstruel 157 → 65	ND	60 mois
Fedele, 1997 [8]	Prospective	25	ND	Aménorrhée : 3 (12 %) Oligoménorrhée : 20 (92 %)	2 (8 %)	12 mois
Park, 2015 [9]	Rétrospective	48	58 → 14	Flux sanguin (mL) : 69 → 9 Satisfaction : 69 %	18 (37 %)	36 mois
Ji, 2014 [10]	Rétrospective	60	2,6 → 0,6	ND	ND	12 mois
Mansukhani, 2013 [11]	Rétrospective	80	ND	Aménorrhée : 19 (28 %) Oligoménorrhée : 49 (71 %) Taux de satisfaction : 80 %	14 (17,5 %)	18 mois

ND : non déterminé ; EVA : échelle visuelle analogique

Le danazol par voie orale n'a pas été étudié dans l'adénomyose. Ses effets secondaires androgéniques limitent son utilisation à long terme. Administré par voie vaginale (200 mg/j) chez 55 femmes ménorragiques, il s'est révélé efficace avec un taux de satisfaction de 96 % à 6 mois, mais l'étude ne concernait pas spécifiquement l'adénomyose [14]. Le SIU au danazol, disponible au Japon mais pas en France, a été évalué chez 14 femmes ayant une adénomyose avec une régression à 6 mois des dysménorrhées et des ménorragies dans 64 % et 85 % des cas respectivement [15].

Les analogues de la LHRH ont démontré leur efficacité dans l'adénomyose dans quelques études rétrospectives de faibles effectifs. Au bout de 3 à 6 mois, une aménorrhée est obtenue dans 100 % des cas et une diminution significative des douleurs pelviennes chroniques est observée, mais les symptômes climatiques sont présents dans plus de 80 % des cas [16, 17]. L'usage des analogues est limité à 6 mois en raison du risque ostéoporotique et la récurrence est à peu près constante à l'arrêt du traitement. Certaines modalités non conventionnelles en mode freination ont été testées, telles la « draw-back » thérapie basée sur l'adaptation des doses par posologies décroissantes selon le dosage du CA-125, ou l'espacement des doses de 4 semaines à 6 semaines sans altérer l'efficacité du traitement [18, 19]. En mode freination-substitution ou « add-back » thérapie, un œstrogène et/ou un progestatif est administré concomitamment, de façon à diminuer les effets secondaires et prolonger le traitement au-delà d'un an. Ces traitements au long cours, décrits dans l'endométriose, n'ont pas fait l'objet d'études dans l'adénomyose [20].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont montré leur efficacité dans le traitement des dysménorrhées. Ils réduisent les douleurs dans 45 à 53 % des cas (contre 18 % pour le placebo) [21]. Ce traitement est la seule option thérapeutique chez les femmes désirant une grossesse. Cependant, aucune étude spécifique dans le traitement de l'adénomyose n'est actuellement disponible.

Les anti-aromatases ont été comparées aux analogues de la LHRH en raison de leur effet anti-œstrogène. Administré pendant 12 semaines, le létrozole 2,5 mg/j a été aussi efficace que la goséréline sur la régression des signes cliniques, ainsi que celle du volume utérin et des adénomyomes [16].

Concernant les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone, les études ne portent que sur des modèles murins avec des résultats positifs sur la régression de l'adénomyose.

II. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX CONSERVATEURS

Le traitement de la cavité utérine par hystéroscopie est proposé aux patientes ne souhaitant plus conserver leur fertilité. Les techniques de première génération sont réalisées sous contrôle hystéroscopique (résection à l'anse diathermique ou destruction à la rollerball). Elles traitent l'endomètre sur toute son épaisseur, empêchant en théorie la régénération endométriale. Une préparation par analogues de la LHRH peut faciliter la procédure mais n'influence pas l'efficacité clinique [22]. L'insertion concomitante d'un SIU-LNG améliore les résultats cliniques sur les ménorragies et de façon plus discutée sur les douleurs [5, 12]. Les techniques de deuxième génération sont des dispositifs introduits dans la cavité utérine délivrant soit de l'eau chaude directement (Hydrotherm ablator™), soit par l'intermédiaire d'un ballon (Thermachoice™, Cavaterm™), soit une énergie induite par un courant bipolaire (Novasure™) ou une énergie micro-ondes. Ces techniques optimisent la destruction de l'endomètre par la diffusion de la chaleur sans recours à l'hystéroscopie opératoire. Quelle que soit leur génération, ces techniques traitent les ménorragies avec des résultats objectifs (normalisation des scores de saignement) et subjectifs (satisfaction des patientes) de l'ordre de 90 % à un an et 70 % à 5 ans. Ces traitements ont surtout été étudiés dans les hémorragies idiopathiques [23]. Par ailleurs, les techniques de deuxième génération ne sont pas toujours adaptées aux gros utérus adénomyosiques, contre-indiquées pour les hystérométries supérieures à 10 cm (Novasure™) et 12 cm (ballonnet). Cependant, des études récentes montrent que ces techniques méritent d'être considérées spécifiquement dans l'adénomyose. Chez 19 patientes traitées par Novasure™, le taux de réponse sur les ménorragies, les dysménorrhées et le taux de satisfaction étaient de 84 %, 70 % et 84 % respectivement à 18 mois [24]. Le traitement de l'adénomyose par micro-ondes s'est révélé efficace chez 25 patientes avec un taux d'aménorrhée de 35 % et de récurrence clinique de 12 % [25]. Les échecs de ces techniques conservatrices ont pu être attribués à la présence d'une adénomyose profonde lorsque les glandes endométriales pénètrent à l'intérieur du myomètre à une profondeur de plus de 2,5 mm [26].

Le muscle utérin peut être traité par coelioscopie, laparotomie ou imagerie interventionnelle. Deux types de résection chirurgicale de l'adénomyose ont été décrits. L'adénomyomectomie consiste en l'exérèse complète de l'adénomyose dans ses formes focales (type 1). Elle ne peut être comparée à la myomectomie en l'absence de plan de

clivage et est susceptible de laisser en place du tissu pathologique. La mérectomie de réduction consiste en une cytoréduction chirurgicale de l'adénomyose diffuse (type 2). Elle s'accompagne de l'exérèse concomitante de tissu myométrial sain [27]. Dans une revue de la littérature colligeant 64 études regroupant 1 049 patientes, les interventions de types 1 et 2 permettaient une réduction des dysménorrhées dans 81,8 % et 82 % des cas respectivement, un contrôle des ménorragies dans 50,0 % et 68,8 % des cas respectivement, et un taux de grossesses de 46,9 % et 60,5 % respectivement [28]. Une petite série de 23 femmes opérées devenues enceintes rapporte un risque obstétrical avec un taux de fausses couches de 43 % et un risque de rupture utérine de 9 %. Les 2 patientes ayant eu la rupture avaient un myomètre très fin (7 mm) [29].

La destruction des adénomyomes peut se faire à l'aide des aiguilles de radiofréquence insérées sous cœlioscopie. Dans une étude prospective sur 15 patientes évaluées à un an, la radiofréquence a permis une réduction significative du volume des adénomyomes de 65 % et de l'intensité de la dysménorrhée de 71 % [30].

Le traitement du muscle utérin en imagerie interventionnelle consiste en une destruction tissulaire par l'effet thermique d'un faisceau d'ondes ultrasonores. Ces ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) sont administrés sous contrôle IRM ou échographique. Dans une étude concernant 224 patientes ayant des dysménorrhées (90 %) ou des ménorragies (49 %) associées à une adénomyose, suivies pendant deux ans, une régression significative des dysménorrhées et des ménorragies était observée dans 84 % et 80 % des cas respectivement [31]. Dans une série de 202 patientes symptomatiques, 120 ayant une adénomyose focale et 82 ayant une adénomyose diffuse ont été évaluées à 12 mois [32]. Dans l'adénomyose focale, le traitement par HIFU permettait une régression ou une disparition complète des ménorragies dans 90 % et 72 % des cas respectivement et des dysménorrhées dans 81 % et 59 % des cas respectivement. Dans l'adénomyose diffuse, le traitement par HIFU permettait une régression ou une disparition complète des ménorragies dans 78 % et 50 % des cas respectivement et des dysménorrhées dans 80 % et 40 % des cas respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les complications de l'HIFU ont été évaluées à partir d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 9 988 procédures dont 2 549 chez des patientes souffrant d'adénomyose [33]. Des événements indésirables de nature bénigne, tels que des douleurs abdominales (2,3 %) ou des pertes vaginales (8,8 %), étaient rapportés. Les complications les plus sérieuses nécessitant une intervention médicale

étaient les brûlures cutanées (0,26 %), les rétentions aiguës d'urine (0,16 %), les perforations digestives (0,02 %) et les insuffisances rénales (0,03 %). Les facteurs de pronostic ont été évalués dans une série de 208 patientes dont 173 (82 %) avaient une dysménorrhée diminuée [34]. L'HIFU était plus efficace chez les femmes de plus de 40 ans ayant une adénomyose focale et un degré de nécrose après procédure supérieur à 39 %.

L'embolisation des artères utérines permet une réduction du volume utérin et de l'épaisseur moyenne de la zone fonctionnelle en IRM. Elle a démontré son efficacité sur le traitement des myomes symptomatiques. Dans l'adénomyose seule ou associée à des myomes, les études préliminaires ont montré une réduction des symptômes à court terme (84 % à 9 mois), mais un échappement à plus long terme (66 % à 40 mois), 13 % des patientes bénéficiant d'une hystérectomie au cours de la période d'observation [35]. Les effets secondaires étaient rares (douleurs postopératoires, fièvre) et un cas de complication grave avec nécrose viscérale a été rapporté. Les séries plus récentes utilisant les microsphères en polyvinyle, gélatine tris-acryl ou hydrogel de 500 µm ont montré des résultats plus intéressants. Ainsi, dans une série de 29 patientes souffrant de dysménorrhée (86 %) ou de ménorragies (76 %) suivies pendant 3 ans, les symptômes étaient améliorés chez 76 % d'entre elles [36]. Dans une série de 115 femmes souffrant d'adénomyose, le volume utérin était réduit de 51 % à 12 mois, et la dysménorrhée était améliorée de façon modérée à franche dans 83 % des cas [37]. Les douleurs pelviennes résiduelles étaient fréquentes (97 %) et traitées par antalgiques simples. Le taux d'aménorrhée secondaire était de 1,7 %. L'aspect de l'utérus en IRM paraît être un facteur de réponse à l'embolisation. Il a été montré qu'un signal noir ou hypo-intense en mode T2 était associé à une nécrose complète ou subtotale de l'adénomyose et que plus la nécrose était importante, plus le risque de récurrence des symptômes était faible [38, 39].

CONCLUSION

Devant une adénomyose symptomatique, un traitement médical est habituellement prescrit en première intention (Figure 1). Il doit être atrophiant, avoir une bonne observance et des effets secondaires limités permettant une prescription de longue durée. Le SIU-LNG paraît le traitement le plus adapté. Les progestatifs par voie orale sont une

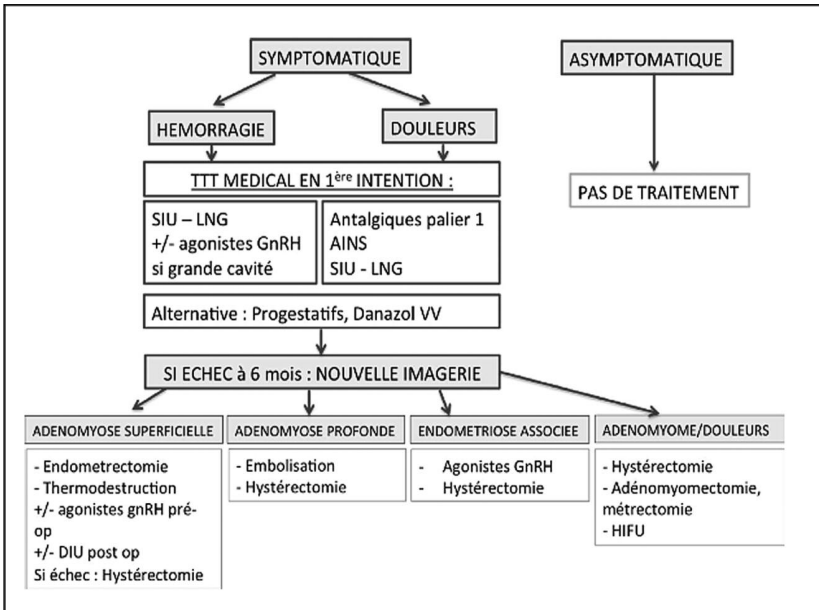
alternative si la patiente ne souhaite pas de SIU, en attendant les résultats cliniques des traitements innovants.

En cas d'échec du traitement médical bien conduit, un traitement chirurgical est indiqué. Il doit être précédé d'une imagerie de qualité (échographie, IRM) afin de bien définir le type d'adénomyose. Les techniques de réduction endométriale sont adaptées au traitement de l'adénomyose superficielle en raison du bon résultat sur les ménorragies. En cas de gros utérus, il est préférable de réaliser un traitement préalable (analogue de LHRH) ou adjuvant (SIU-LNG).

L'embolisation des artères utérines a montré une efficacité sur la composante douloureuse et hémorragique de l'adénomyose et peut être proposée en alternative à l'hystérectomie en cas de comorbidité, de risque anesthésique important ou du souhait de conserver l'utérus.

L'hormonothérapie de longue durée, les réductions endométriales et les embolisations ne sont pas compatibles avec un projet de grossesse. C'est dans cette situation que les adénomyomectomies, les métrectomies et les destructions par radiofréquence ou ultrasons focalisés se discutent au cas par cas [40].

Figure 1 - Propositions thérapeutiques en cas d'adénomyose [40]



Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt sur ce thème.

Bibliographie

- [1] Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292:1267-71.
- [2] Falk RJ, Mullin BR. Exacerbation of adenomyosis symptomatology by estrogen-progestin therapy: a case report and histopathological observations. *Int J Fertil.* 1989; 34:386-9.
- [3] Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception.* 2015;92:301-7.
- [4] Ozdegirmenci O, Kayikioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, Akyol M. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:497-502.
- [5] Maia H Jr, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM. Insertion of Mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003; 10:512-6.
- [6] Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009;79:189-93.
- [7] Li L, Leng JH, Shi JH, Zhang JJ, Jia SZ, Li XY, Dai Y, Zhang JR, Li T, Xu XX, Liu ZZ, You SS, Chang XY, Lang JH. A prospective study on the effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis with menorrhagia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2016;51: 424-30.
- [8] Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
- [9] Park DS, Kim ML, Song T, Yun BS, Kim MK, Jun HS, Seong SJ. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54:412-5.
- [10] Ji F, Yang XH, Ai Xing Zi AL, Ha Ni Ke Zi TX, He Y, Ding Y. Role of levonorgestrel-releasing intrauterine system in dysmenorrhea due to adenomyosis and the influence on ovarian function. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:677-80.
- [11] Mansukhani N, Unni J, Dua M, Darbari

- R, Malik S, Verma S, Bathla SJ, Dua M. Are women satisfied when using levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of abnormal uterine bleeding? *J Midlife Health* 2013;4:31-5.
- [12] Zheng J, Xia E, Li TC, Sun X. Comparison of combined transcervical resection of the endometrium and levonorgestrel-containing intrauterine system versus levonorgestrel-containing intrauterine system treatment alone in women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *J Reprod Med* 2013;58:285-90.
- [13] Zhang P, Song K, Li L, Yukuwa K, Kong B. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis. *Med Princ Pract* 2013;22:480-3.
- [14] Luisi S, Razzi S, Lazzeri L, Bocchi C, Severi FM, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with menorrhagia during fertile age. *Fertil Steril* 2009;92:1351-4.
- [15] Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, Shawki OA. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-3.
- [16] Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:489-95.
- [17] Morelli M, Rocca ML, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F. Improvement in chronic pelvic pain after gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) administration in premenopausal women suffering from adenomyosis or endometriosis: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:305-8.
- [18] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (Draw-Back therapy) for adenomyosis. *Med Sci Monit* 2009;15:1-4.
- [19] Kang JL, Wang XX, Nie ML, Huang XH. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69: 73-7.
- [20] Friedman AJ, Hornstein MD. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin "Add-Back" therapy for endometriosis-related pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:236-41.
- [21] Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD001751.
- [22] Preuthippan S, Herabutya Y. Hysteroscopic rollerball endometrial ablation as an alternative treatment for adenomyosis with menorrhagia and/or dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1031-6.
- [23] Brun JL, Andre G, Descat E, Creux H, Vigier J, Dallay D. Modalités et efficacité des traitements médicaux et chirurgicaux devant des ménométrorragies organiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:S368-83.
- [24] Maillet L, de Saint-Hilaire P, Rudigoz RC, Dubernard G. Évaluation de l'endométréctomie par radiofréquence chez les femmes préménopausiques : étude rétrospective sur 90 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:458-63.
- [25] Nakamura K, Nakayama K, Ishikawa M, Katagiri H, Katagiri A, Ishibashi T, Sato E, Asakawa Y, Kyo S. Efficacy of multiple microwave endometrial ablation technique for menorrhagia resulting from adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1769-72.
- [26] Mengerink BB, van der Wurff AA, ter Haar JF, van Rooij IA, Pijnenborg JM. Effect of undiagnosed deep adenomyosis after failed NovaSure endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:239-44.
- [27] Horng HC, Chen CH, Chen CY, Tsui KH, Liu WM, Wang PH, Chang WH, Huang BS, Sun HD, Chang TC, Chang WC, Yen MS. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:3-7.
- [28] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101:472-87.
- [29] Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56:88-91.
- [30] Scarperi S, Pontrelli G, Campana C, Steinkasserer M, Ercoli A, Minelli L, Bergamini V, Ceccaroni M. Laparoscopic Radiofrequency

Thermal Ablation for Uterine Adenomyosis. *JLSLS* 2015;19:4.

[31] Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, Li K, He J, Zhang L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015;27:677-81.

[32] Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124:207-11.

[33] Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M, Hu L. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015;27:671-76.

[34] Lui X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2443.

[35] Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:901-9.

[36] Nijenhuis R, Smeets A, Morpurgo M, Boekkooi P, Reuwer P, Smink M, van Rooij W, Lohle P. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:65-71.

[37] Wang S, Meng X, Dong Y. The evaluation of uterine artery embolization as a nonsurgical treatment option for adenomyosis. *Int J Gynecol Obstet* 2016;133:202-5.

[38] Kim JY, Kim MD, Cho JH, Park SI, Lee MS. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis in a patient with uterus didelphys. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1489-91.

[39] Bae SH, Kim MD, Kim GM, Lee SJ, Park SI, Won JY, Lee DY. Uterine artery embolization for adenomyosis: percentage of necrosis predicts midterm clinical recurrence. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1290-6.

[40] Pelage L, Fenomanana S, Brun JL, Levailant JM, Fernandez H. Traitement de l'adénomyose (hors désir de grossesse). *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43:404-11.

Stratégies thérapeutiques face à l'endométriose profonde avec atteinte digestive

H. ROMAN¹ *, J.J. TUECH²
(Rouen)

Mots clés : endométriose colorectale, endométriose digestive, résection colorectale, shaving, exérèse discoïde

INTRODUCTION

L'endométriose profonde avec atteinte digestive est une de plus sévères formes de l'endométriose, et est représentée par des lésions fibreuses qui infiltrent les différentes couches de la paroi du tube digestif conduisant à la perturbation plus ou moins marquée de la fonction digestive. Sa prévalence est estimée à environ 5 % des endométrioses profondes, et les sites de loin les plus atteints sont le rectum et le côlon sigmoïde. Une enquête récente a permis d'évaluer

1. CHU de Rouen - Service de gynécologie et obstétrique - Centre expert de diagnostic et prise en charge multidisciplinaire de l'endométriose - 76031 Rouen
2. CHU de Rouen - Service de chirurgie digestive - 76031 Rouen

* Correspondance : horace.roman@gmail.com

à plus de 1 200 le nombre des cas d'endométriose colorectale opérés en France en 2015 [1]. L'enquête a également révélé une importante hétérogénéité en termes de prise en charge chirurgicale de la maladie, ce qui reflète l'absence de recommandations précises concernant les indications opératoires, les techniques utilisées, les résultats immédiats et fonctionnels à distance (Tableau I). En réalité, la prise en charge de l'endométriose digestive devrait prendre en compte à la fois plusieurs objectifs : l'amélioration des symptômes, la prévention des complications graves en cas d'évolution naturelle, la réduction du risque de complications immédiates liées au traitement, l'optimisation des résultats fonctionnels digestifs et de la balance bénéfiques/risques, la réduction du risque de récurrences postopératoires, et, en cas de désir de grossesse, l'optimisation des chances de conception. Ces objectifs peuvent être atteints en combinant les traitements médicaux et chirurgicaux, auxquels s'ajoute dans certains cas, l'assistance médicale à la procréation (AMP).

I. IMPACT DE L'ENDOMÉTRIOSE DIGESTIVE SUR LA FONCTION DIGESTIVE

Les patientes présentant une endométriose profonde avec atteinte digestive présentent une symptomatologie variable. À côté des symptômes habituels de l'endométriose pelvienne (dysménorrhées, dyspareunies profondes, douleurs intermenstruelles), il existe des symptômes digestifs plus ou moins marqués, surtout en période menstruelle : des selles molles et fréquentes (assimilées aux « diarrhées »), une constipation accompagnée de dyschésies (des efforts de défécations douloureux et inefficaces), une sensation de ne jamais vider complètement le rectum, des impériosités défécatoires [2]. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pouvant témoigner d'épisodes de sub-occlusion (l'association d'une constipation totale pendant 4-5 jours et des ballonnements abdominaux visibles par l'entourage), car ces événements ne sont pas exceptionnels surtout chez les patientes sans contraception qui tentent une grossesse spontanément ou par fécondation *in vitro* (FIV) [3]. Il est important de souligner que l'intensité des symptômes n'est pas étroitement liée à la taille des lésions, et que les symptômes digestifs sont relativement peu spécifiques pour l'endométriose digestive [2].

Tableau I - Enquête FRIENDS réalisée dans 56 établissements français ayant pris en charge des patientes avec endométriose rectale en 2015

	N = 1 135 (%)
Type d'établissement	
CHU	33 (58,9)
CHG	4 (7,1)
Clinique privée	19 (33,9)
Localisations de l'endométriose profonde	
Rectum uniquement	645 (56,8)
Rectum et côlon sigmoïde	412 (36,3)
Côlon sigmoïde uniquement	78 (6,9)
Cæcum	75 (6,6)
Intestin grêle	53 (4,7)
Vessie	102 (9,1)
Sténose des uretères	152 (13,4)
Vagin	374 (33,1)
Hydronéphrose	77 (6,8)
Voie d'abord	
Cœlioscopique	933 (82,2)
Robotique	110 (9,7)
Laparotomie	92 (8,1)
Équipe multidisciplinaire	489 (43,1)
Type de chirurgie colorectale	
<i>Shaving</i>	546 (48,1)
Exérèse discoïde	83 (7,3)
Résection segmentaire	532 (46,8)
Colorectale	459 (40,4)
Côlon sigmoïde seul	73 (6,4)
Gestes associés	
Résection du cæcum ± intestin grêle	77 (6,8)
Résection de vessie	78 (6,9)
Résection des uretères	45 (4)
Résection du vagin	374 (33)
Hystérectomie	167 (14,7)
Néphrectomie	4 (0,4)
Stomie	217 (19,1)
Complications	
Fistule rectovaginale	31 (2,7)
Après <i>shaving</i>	7 (0,6)
Après exérèse discoïde	3 (0,3)
Après résection segmentaire	21 (1,9)
Lâchage d'anastomose colorectale	9 (0,8)
Abscess pelvien	39 (3,4)
Fistule des uretères	8 (0,7)
Atonie de vessie	98 (8,6)
Transfusion	25 (2,2)
Hospitalisation en réanimation	12 (1,1)
Décès	1 (0,1)

Il est également probable que l'endométriose profonde agit sur la fonction digestive non seulement directement (par la création d'un « obstacle » sur le tube digestif) mais aussi indirectement suite à la perturbation du fonctionnement normal des nerfs pelviens végétatifs. Les patientes avec endométriose digestive peuvent développer des troubles fonctionnels des plexus hypogastriques inférieurs, entraînant une hypertonie anale (80 % des patientes avec endométriose rectale [4]), des dyssynergies recto-anales ou un transit lent dans le côlon gauche, le sigmoïde et le rectum. Ces altérations peuvent persister après le traitement chirurgical de l'endométriose digestive, et expliquer une partie des troubles fonctionnels digestifs observés après la chirurgie.

II. TECHNIQUES DE CHIRURGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE COLORECTALE

Trois techniques majeures sont utilisées dans la prise en charge chirurgicale de l'endométriose colorectale : le *shaving*, l'exérèse discoïde et la résection segmentaire colorectale. Les deux premières sont à la base de l'approche conservatrice qui consiste à enlever le nodule d'endométriose sans totalement sacrifier le segment de tube digestif : soit par une excision du nodule sans ouverture de la lumière digestive (*shaving*), soit en excisant un disque de paroi rectale suivi par une suture transversale du tube digestif (exérèse discoïde). En revanche, la résection colorectale emporte un segment entier du tube digestif, parfois très long, et rétablit la continuité digestive par une anastomose colorectale.

L'utilisation des trois techniques est extrêmement variable d'une équipe à l'autre, ce qui démontre, si besoin est, que le choix des techniques est souvent basé sur des a priori personnels et non pas sur des contraintes techniques ou d'*evidence based medicine*. Dans l'enquête FRIENDS réalisée en France [1], ces variations sont évidentes, mais globalement la technique la plus utilisée en 2015 a été le *shaving* (48,1 % des cas), suivi par la résection colorectale (40,4 %), l'exérèse discoïde (7,3 %) et la résection du côlon sigmoïde (6,4 %, qui pouvait être associée au *shaving* rectal ou à l'exérèse discoïde rectale) (Tableau I). Globalement, les chirurgiens qui utilisent systématiquement la résection colorectale mettent en avant la standardisation du geste et le caractère supposé plus complet de l'exérèse des lésions qui pourrait diminuer le risque de récurrence [5]. Ceux qui privilégient la chirurgie conservatrice

mettent en avant le risque de complications plus élevé en cas de résection segmentaire, le caractère parfois excessif de la résection rectale par rapport à l'exérèse volontairement limitée des ligaments utérosacrés (pour éviter les atonies vésicales définitives), du fond vaginal (pour éviter les fistules rectovaginales) ou la conservation des utérus adénomusosiques (chez les patientes qui désirent une grossesse), qui pourraient être à l'origine des récurrences [6]. Dans notre opinion, chaque technique a des indications spécifiques, raison pour laquelle leur utilisation par notre équipe est relativement équilibrée ; en 2015, chez 121 femmes opérées pour une endométriose colorectale, le *shaving* rectal a été réalisé dans 30,6 %, l'exérèse discoïde dans 30,6 %, la résection colorectale dans 33,9 % et la résection du côlon sigmoïde dans 9,1 % (cette dernière a été parfois associée au *shaving* et à l'exérèse discoïde du rectum).

Le *shaving* est une technique chirurgicale qui est, selon nous, idéale pour les femmes qui peuvent garder une aménorrhée thérapeutique jusqu'à la ménopause afin d'éviter les récurrences. L'avantage du *shaving* est l'absence du recours aux sutures digestives (et par conséquent aux chirurgiens digestifs) mais également un taux global plus bas de complications postopératoires [7, 8]. En revanche, le taux de récurrences est plus élevé chez les femmes qui ne sont pas protégées par l'aménorrhée, car l'exérèse des implants d'endométriose est rarement complète [5, 7]. Il est probable que le risque de récurrence soit réduit lorsque le chirurgien tente un geste de *shaving* profond jusqu'à la muqueuse rectale, en revanche ce choix pourrait augmenter le risque de fistule digestive, forcément sévère car inattendue chez une patiente non protégée par un stomie de décharge [1, 7].

L'exérèse discoïde (ou nodulectomie) permet l'exérèse macroscopiquement complète des nodules d'endométriose digestive, avec l'ouverture de la lumière digestive et la réalisation d'une suture digestive, soit directement, soit par la voie transanale à l'aide des agrafeuses mécaniques [9]. Par rapport au *shaving*, elle présente l'avantage d'une exérèse plus complète et devient indiquée chez les patientes jeunes avec un désir de grossesse. Par rapport à la résection segmentaire, elle présente l'avantage de la conservation totale du mésorectum, de la vascularisation et de l'innervation du rectum et du sigmoïde. En revanche, le risque de fistule digestive ou de lâchage de suture est plus élevé qu'après un *shaving*, et comparable à ceux suivant la résection colorectale. Le risque de récurrence devient comparable à celui de la résection. La faisabilité de l'exérèse discoïde est néanmoins limitée dans le cas des lésions circonférentielles (rares) ou des lésions volumineuses du haut rectum ou du côlon sigmoïde. En revanche,

L'exérèse discoïde est intéressante en cas de nodules volumineux du bas ou moyen rectum, où la résection colorectale basse peut entraîner des conséquences fonctionnelles catastrophiques et irréversibles. Pour le traitement chirurgical de ces nodules bas, la technique de Rouen est une alternative efficace à la résection basse [10]. En cas de nodules multiples, la combinaison d'un *shaving* rectal ou d'une exérèse discoïde rectale avec les résections du côlon sigmoïde permet la conservation des segments indemnes de rectum situés entre deux nodules successifs.

La résection colorectale est la technique de choix de nombreuses équipes en France ou à l'étranger. Elle présente l'avantage d'être plus standardisée que le *shaving* et l'exérèse discoïde (« tout le monde comprend de quoi on parle »). Elle permet d'enlever les lésions digestives quelle que soit la taille, au prix de résections de segments qui peuvent être considérables. Néanmoins, la résection complète des implants microscopiques satellites est plus que discutable [11]. L'exérèse segmentaire nécessite la résection du mésocôlon et du mésoectum en regard du segment enlevé, mais également au niveau du proximal qui doit être extrait de l'abdomen au cours de l'intervention pour le préparer en vue de l'anastomose colorectale. Les désavantages de la résection colorectale sont connus, même si certains sont davantage théoriques : la diminution de l'ampoule rectale avec effet direct sur la fréquence des selles, les troubles fonctionnels qui peuvent entraîner des constipations sévères, le risque de sténose de l'anastomose colorectale responsable de constipation (15 % dans l'essai randomisé ENDORE), le risque de dénerivation suite à la section du mésocôlon et du mésoectum, l'exposition du sphincter anal aux pressions élevées intracoliques avec un risque théorique de trouble de la continence [12].

Quelle que soit la technique utilisée dans le traitement des endométrioses colorectales, le risque de complications immédiates (Tableau I) et surtout de séquelles fonctionnelles doit être connu et présenté aux patientes avant la chirurgie. Dans l'essai randomisé ENDORE comparant la chirurgie radicale aux techniques conservatrices en cas d'endométriose rectale de plus de 20 mm de diamètre, un transit anormal était noté chez 4 femmes sur 10 à 2 ans après la chirurgie. La réalisation d'une chirurgie conservatrice était possible chez 93 % des femmes randomisées dans le bras « conservateur », et la réalisation d'une chirurgie radicale n'apportait aucun bénéfice fonctionnel supplémentaire. Comme précisé auparavant, la réalisation d'une chirurgie de l'endométriose digestive chez une patiente symptomatique ne garantit pas la disparition des symptômes. En effet, dans la période postopératoire, certains symptômes préopératoires peuvent ne pas être

résolus, tandis que des symptômes nouveaux peuvent traduire des séquelles de la chirurgie digestive, notamment en cas de résection colorectale basse [13].

III. UNE VARIABLE SUPPLÉMENTAIRE À PRENDRE EN COMPTE : LE DÉSIR DE GROSSESSE

Chez les femmes jeunes avec un désir de grossesse, deux attitudes différentes peuvent être rencontrées dans la pratique clinique. La première consiste à adresser les patientes directement dans un centre d'AMP en vue de la réalisation d'une ou de plusieurs tentatives de FIV, avant toute chirurgie. La deuxième, à réaliser la chirurgie en première intention et les orienter, en fonction des données intra-opératoires et des caractéristiques des patientes, soit vers une conception spontanée, soit vers une FIV.

La première attitude est probablement la plus répandue, bien qu'elle ne repose sur aucun fondement scientifique solide [14, 15], sinon sur la peur des complications postopératoires liées à la chirurgie. La deuxième attitude permet d'offrir à la fois le traitement chirurgical de l'endométriose colorectale symptomatique, et la chance d'une grossesse spontanée, sans préjudicier les résultats d'une FIV, si elle reste toujours justifiée après la chirurgie. Dans l'essai randomisé ENDORE où toutes les patientes présentaient des endométrioses rectales de plus de 20 mm de diamètre, les taux de grossesses enregistrés 2 ans après la chirurgie de première ligne dans les bras « conservateur » et « radical » était respectivement de 69,2 % et 52,4 %, tandis que 70 % des grossesses étaient obtenues spontanément. Dans notre pratique clinique, une majorité des patientes bénéficie de la stratégie thérapeutique basée sur la chirurgie de première ligne.

CONCLUSION

La stratégie thérapeutique de prise en charge d'une endométriose digestive est complexe et doit prendre en compte un nombre élevé de variables : l'âge et la parité de la patiente (conditionnant le risque de récurrence), les caractéristiques des lésions rectales (taille, profondeur,

hauteur, nombre), le désir ultérieur de grossesse. Les trois techniques ont des indications relativement spécifiques, et il nous semble important que chaque chirurgien maîtrise les trois à la fois.

Déclaration publique d'intérêt

Horace Roman déclare avoir été rémunéré ou avoir reçu des avantages entre 2012 et 2016 de la part de : Bayer Healthcare, Covidien, PlasmaSurgical Ltd, Nordic Pharma, IPSEN Pharma, Karl Storz, SurgiQuest.

Bibliographie

- [1] Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: a multicenter series of 1,135 cases. *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2016; In press.
- [2] Roman H, Ness J, Suciú N, *et al.* Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27:3440-9.
- [3] Roman H, Puscasiu L, Lempicki M, Huet E, Chati R *et al.* Colorectal Endometriosis Responsible for Bowel Occlusion or Subocclusion in Women With Pregnancy Intention: Is the Policy of Primary in Vitro Fertilization Always Safe? *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:1059-67.
- [4] Mabrouk M, Ferrini G, Montanari G, Di Donato N, Raimondo D, Stanghellini V, Corinaldesi R, Seracchioli R. Does colorectal endometriosis alter intestinal functions? A prospective manometric and questionnaire-based study. *Fertil Steril*. 2012;97:652-6.
- [5] Roman H, Milles M, Vassilieff M, Resch B, Tuech JJ, Huet E, Darwish B, Abo C. Long-term functional outcomes following colorectal resection *versus* shaving for rectal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; In press. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.055.
- [6] Roman H, Vassilieff M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, Michot F, Tuech JJ. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod* 2011;26:274-81.
- [7] Roman H, Moatassim-Drissa S, Marty N, Milles M, Vallée A, Desnyder E, Stochino-Loi E, Abo C. Rectal shaving in deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. *Fertil Steril* 2016; In press.
- [8] Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. *JLSLS*. 2005;9:16-24.
- [9] Roman H, Abo C, Huet E, Bridoux V, Auber M, Oden S, Marpeau L, Tuech JJ. Full thickness disc excision in deep endometriotic nodules of the rectum. A prospective cohort. *Dis Colon Rectum* 2015;58:957-66.
- [10] Roman H, Abo C, Huet E, Tuech JJ. Deep shaving and transanal disc excision in large endometriosis of mid and lower rectum: the Rouen technique. *Surg Endosc*. 2016; 30:2626-7.
- [11] Badescu A, Roman H, Aziz M, Puscasiu L, Molnar C, Huet E, Sabourin JC, Stolnicu S. Mapping of endometriosis microimplants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. *Fertil Steril* 2016;105:430-4.
- [12] Roman H, Bridoux V, Tuech JJ, Marpeau L, da Costa C, Savoye G, Puscasiu L. Bowel dysfunction before and after surgery for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209:524-30.
- [13] Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score. Development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255:922-8.
- [14] Roman H. Colorectal endometriosis and pregnancy wish: why doing primary surgery. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2015;7:83–93.
- [15] Roman H. The policy of systematic first line IVF in patients with severe deep endometriosis and pregnancy intention: A thin scientific support with severe collateral damages. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45:211-3. intention: A thin scientific support with severe collateral damages. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;4:211-3.

Stratégies thérapeutiques face à l'endométriose profonde sans atteinte digestive

M. BALLESTER*, J. COHEN, E. MATHIEU D'ARGENT, J.M. ANTOINE,
N. CHABBERT-BUFFET, E. DARAI
(Paris)

Mots clés : endométriose profonde, douleur, infertilité, chirurgie, procréation médicalement assistée

INTRODUCTION

L'endométriose est une affection gynécologique fréquente affectant 10 % des femmes en âge de procréer et jusqu'à 50 % des femmes infertiles [1]. Les principaux symptômes sont la douleur (dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques, dyschésie, douleurs à la défécation) et l'infertilité, bien que le mécanisme de l'infertilité liée à l'endométriose profonde reste un sujet de débat. L'endométriose profonde représente la forme sévère de la maladie et est définie par une infiltration de l'espace sous-péritonéal de plus de 5 mm. Elle peut concerner différentes structures anatomiques pelviennes ; elle intéresse

Hôpital Tenon - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

* Correspondance : marcos.ballester@aphp.fr

principalement le compartiment postérieur (torus uterinum, ligaments utéro-sacrés, vagin et côlon-rectum) et, moins fréquemment, le compartiment antérieur (vessie).

La douleur peut être soulagée par un traitement hormonal et l'exérèse chirurgicale n'est souvent envisagée qu'en cas d'échec du traitement médical. Toutefois, les récentes recommandations européennes (*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)) soulignent l'intérêt de l'exérèse des lésions d'endométriose profonde pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, bien qu'elles soulignent que les femmes devraient être informées des risques liés à la chirurgie. Il est également souligné le manque de niveau de preuve sur l'efficacité de l'exérèse des lésions profondes en termes de fertilité avant une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) [2]. Dans ce contexte particulier, il n'existe donc pas de recommandation claire sur la place de la chirurgie afin d'améliorer la fertilité spontanée ou en AMP.

I. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

I.a. Traitement médical

Les patientes doivent être informées que, malgré l'amélioration des symptômes douloureux, les traitements hormonaux ne sont pas curatifs et qu'en cas d'interruption de ces traitements, les symptômes récidivent. En outre, la maladie peut continuer à progresser malgré l'utilisation de traitements hormonaux [1]. Par conséquent, au cours du traitement, il est recommandé de réaliser régulièrement des échographies afin de dépister rapidement les complications causées par la progression de la maladie (urétéro-hydronéphrose par exemple) [2]. La gestion du traitement reste cependant difficile en raison de son caractère chronique, du soulagement souvent partiel des symptômes et du fait de la reprise des douleurs en cas d'interruption du traitement. Ce traitement doit agir sur l'environnement hormonal et immunologique, en inhibant la prolifération et favorisant l'apoptose des cellules endométriales ectopiques. Actuellement, les options de traitement disponibles (pilules contraceptives combinées, progestatifs et agonistes de la GnRH), répondent partiellement à ces exigences [3-9]. Les traitements hormonaux permettent de diminuer la densité des fibres nerveuses ainsi que l'expression du *Nerve Growth Factor* (NGF) et de ses

récepteurs dans les lésions d'endométriose péritonéale [10]. Les progestatifs et les contraceptifs oraux diminuent la densité des fibres nerveuses sympathiques, parasymphatiques et sensorielles dans les lésions d'endométriose profonde [11]. Cependant, l'expression du NGF régulé par les œstrogènes et de son récepteur sont partiellement supprimées chez des patientes utilisant un traitement hormonal, soutenant qu'une action œstrogénique locale est souvent conservée en cours de traitement [11]. C'est pourquoi, de nouvelles thérapeutiques (inhibiteurs de l'aromatase, antagonistes de la GnRH par voie orale...) apparaissent mais avec des résultats contradictoires [12-15].

L'échec du traitement dans l'endométriose profonde et la récurrence des symptômes douloureux sont les deux principales critiques associées à l'utilisation du traitement médical. Ainsi, le développement de nouveaux traitements ciblant les mécanismes physiopathologiques (agents anti-angiogéniques, agents apoptotiques, inhibiteurs de métalloprotéinases, agents anti-inflammatoires, les modulateurs d'expression des stéroïdes...) semble très attrayant et fait actuellement l'objet de nombreux projets de recherche. Cependant, la plupart de ces agents ont été testés *in vitro* ou dans des études animales et leur application clinique chez l'homme reste encore lointaine. En outre, beaucoup de ces traitements sont à l'origine d'effets indésirables systémiques potentiellement graves, limitant ainsi leur utilisation chez des femmes jeunes avec un potentiel de fertilité [16].

Enfin, la prévention tertiaire de l'endométriose (traitement médical postopératoire) a montré son efficacité dans la prévention des récurrences des endométriomes et la dysménorrhée [17-24]. Bien qu'il n'existe aucune preuve sur l'efficacité sur la récurrence des dyspareunies et des douleurs pelviennes chroniques, il apparaît que son utilisation devrait être recommandée chez toutes les patientes n'ayant pas de projet de grossesse [2].

I.b. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical occupe une place importante dans la prise en charge des patientes ayant une endométriose profonde. Cependant, cette chirurgie reste particulièrement difficile et les indications doivent être mûrement réfléchies. Au cours des 20 dernières années, plusieurs études [25-27] ont montré que l'exérèse chirurgicale de l'endométriose profonde améliore non seulement les symptômes douloureux, mais aussi la qualité de vie et la fonction sexuelle. Sur la base des données actuelles, la laparoscopie doit être considérée comme

le « gold standard » [2]. Différentes techniques ont été proposées pour le traitement des lésions d'endométriose profonde mais aucune n'a montré sa supériorité.

Bien que son efficacité ait été démontrée, la chirurgie peut être associée à des complications per- ou postopératoires graves pouvant avoir des conséquences à long terme. Dans une étude récente, Meuleman *et coll.* [26] ont publié les complications postopératoires dans une population de 112 femmes ayant bénéficié d'une chirurgie pour endométriose modérée à sévère mais sans résection digestive. Dans cette étude, une chirurgie du cul-de-sac de Douglas et de la vessie a été réalisée dans 65 % et 8 % des cas, respectivement. La plupart des femmes (92 %) ont été opérées en raison des douleurs et la quasi-totalité avaient un projet de grossesse. Bien qu'il s'agisse d'un groupe hétérogène, les taux de complications postopératoires graves (grade III ou IV selon la classification Clavien-Dindo [28]) et de complications mineures (grade I ou II) étaient seulement de 2 % et 1 %, respectivement. De même, dans une série portant sur 75 femmes traitées chirurgicalement pour une endométriose vésicale, Chapron *et coll.* [29] rapportent un taux de complications majeures de 2,7 %. Pandis *et coll.* [30] ne rapportent aucune complication sur 43 femmes ayant subi une chirurgie du ligament utéro-sacré et trois complications sur un échantillon de 56 femmes (5,3 %) ayant subi une chirurgie de la cloison rectovaginale. Enfin, dans la série de 500 femmes publiée par Donnez *et coll.* [31] incluant 296 femmes avec un nodule de « type II » sans extension au rectum, l'incidence des complications reste faible : plaie rectale (1,4 %), plaies urétérales (0,8 %) et rétention urinaire (0,8 %). Pour ces raisons, les patientes atteintes d'endométriose profonde doivent subir une intervention chirurgicale lorsque cela est strictement nécessaire et doivent, pour cela, être adressées en centre expert afin de réduire au minimum le risque de complication et de traitement incomplet.

La décision de l'approche la plus appropriée dans la gestion de l'endométriose profonde fait l'objet d'un débat qui est loin d'être clos. Vercellini *et coll.* [32, 33] ont montré que les traitements médicaux et chirurgicaux sont efficaces pour soulager la douleur associée à une endométriose profonde. Des essais randomisés ou d'autres types d'études avec un long recul sont nécessaires pour aider les cliniciens dans la stratégie de prise en charge des patientes souffrant d'endométriose profonde.

II. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ

II.a. Choix de l'AMP de première intention

La FIV en première intention est une option qui est retenue dans de nombreux centres pour les patientes ayant une endométriose profonde avec une infertilité prouvée [34]. Plusieurs études ont montré que le taux de grossesse après FIV était équivalent entre les femmes atteintes d'endométriose et celles souffrant d'une infertilité tubaire ou masculine. Par ailleurs, la chirurgie retarde souvent le projet de grossesse, ce qui peut être difficile à accepter en particulier pour les femmes ayant une réserve ovarienne altérée, les femmes âgées de plus de 35 ans ou ayant déjà bénéficié d'une chirurgie pour endométriose profonde. De plus, les récentes recommandations de l'ESHRE soulignent le faible niveau de preuve concernant la place de la chirurgie pour améliorer la fertilité [2]. Enfin, alors que les risques associés à la chirurgie sont relativement bien acceptés lorsque la priorité est d'améliorer les symptômes et la qualité de vie, cette option apparaît plus discutable dans un contexte d'infertilité.

À ce jour, une seule étude prospective a comparé la chirurgie avec l'expectative chez des femmes infertiles ayant une endométriose de la cloison rectovaginale [35]. Les taux de grossesses étaient de 34 % chez les femmes opérées et de 36 % en cas d'attitude expectative. Il est important de souligner que les grossesses dans le groupe « expectative » étaient spontanées dans trois cas (13,6 %), à la suite d'une stimulation ovarienne dans 4 cas (18,2 %) ou d'une insémination intra-utérine dans 15 cas (68,2 %). Aucune donnée sur une prise en charge en AMP n'était disponible pour ce groupe.

D'autres études ont évalué le bénéfice de la chirurgie avant une FIV avec des résultats contradictoires [36, 37]. Bianchi *et coll.* [36] ont publié une étude prospective sur 179 femmes ayant choisi entre une FIV en première intention (n = 105) ou une chirurgie (n = 64). Le taux de grossesses était plus élevé dans le groupe chirurgical (41 %) par rapport au groupe de FIV première (24 %). Récemment, Capelle *et coll.* [37] ont publié une étude rétrospective ne montrant aucune différence en FIV après chirurgie. Leur étude a porté sur 177 femmes avec endométriose profonde (65 avaient FIV première, 49 une chirurgie complète et 63 une chirurgie incomplète). Les taux de grossesses et taux de naissances vivantes par femme étaient comparables dans les trois groupes : 46,2 % et 33,9 % respectivement dans le groupe FIV

première, 51 % et 30,5 % dans le groupe de chirurgie complète et 41,3 % et 35,6 % dans le groupe chirurgie incomplète.

II.b. Choix de la chirurgie première

Comme aucun essai randomisé comparant la FIV première à la chirurgie n'a été mené, les stratégies concernant la gestion de l'infertilité liée à une endométriose profonde sont principalement basées sur des données rétrospectives sur la fertilité après chirurgie [34]. Cependant l'équilibre entre ces deux stratégies doit prendre en compte le risque de complications. Il est désormais reconnu par exemple que les résections vaginale et colorectale concomitantes exposent les femmes à un risque de fistule rectovaginale, même après réalisation d'une stomie de protection [38]. De plus, la colpectomie partielle est une source de vessie neurologique [39] de même que la paramétrectomie qui est également une cause de morbidité avec un temps opératoire accru et une augmentation des pertes sanguines [40].

En dépit de ces arguments, les cliniciens manquent d'outils pouvant les aider dans le processus de prise de décision. Dans ce cadre spécifique, Menakaya *et coll.* [41] ont récemment mis au point un système de stadification basé sur l'échographie préopératoire (UBESS) permettant de prédire le niveau de complexité chirurgicale laparoscopique pour l'endométriose. Les principes qui sous-tendent la stadification oncologique gynécologique permettant de définir trois stades UBESS (I-III) ont ensuite été corrélés aux trois niveaux de complexité de la chirurgie laparoscopique du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG). Le haut degré de concordance entre les stades UBESS I, II et III et les niveaux 1, 2 et 3 de complexité de la chirurgie laparoscopique ont permis de montrer son utilité. Cependant, une validation externe est nécessaire afin de tester sa généralisation.

Les résultats en termes de fertilité rapportés dans la littérature après chirurgie chez les femmes ayant une endométriose profonde sans infiltration colorectale sont bons [34]. Le taux de grossesse spontanée est de 50,5 % et le taux global de grossesse (spontanée + AMP) est de 68,5 %. Ces taux de grossesse sont basés sur des données extraites de neuf articles publiés entre 1991 et 2010 et concernent un total de 1 295 femmes dont 723 femmes atteintes d'infertilité ou ayant un projet de grossesse [27, 31, 35, 42-47]. Une étude récente se concentrant sur l'endométriose vésicale (n = 42) a trouvé un taux de grossesse (spontané + AMP) de 83 % après cystectomie partielle ou excision

partielle du muscle détroisor [48]. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car 78 % des patientes avaient une atteinte postérieure associée.

CONCLUSION

Le traitement médical reste le traitement de première intention pour les patientes algiques ayant une endométriose profonde. La chirurgie doit être envisagée en cas d'échec du traitement médical, en cas de complications telles qu'une urétéro-hydronephrose, ou encore chez les patientes ayant une contre-indication ou refusant le traitement médical. Enfin, les traitements hormonaux peuvent avoir un rôle dans la prévention de la douleur et de la récurrence après traitement chirurgical d'une endométriose profonde.

Dans le contexte de l'infertilité, des algorithmes clairs basés sur des études de niveau de preuve élevé sont nécessaires pour l'aide à la décision entre une chirurgie ou une FIV de première intention. En l'absence de ces données, certains critères peuvent aider le clinicien dans le processus de prise de décision. Une FIV première semble logique quand la fertilité spontanée est impossible en raison d'une infertilité masculine associée ou tubaire, pour les femmes âgées de plus de 35 ans, et chez les femmes ayant une réserve ovarienne altérée. Pour les autres, une chirurgie peut être envisagée.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet Lond. Engl.* 2004; 364(9447):1789–1799.
- [2] Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2014; 29(3):400–412.
- [3] Minami T, Kosugi K, Suganuma I *et al.* Antiproliferative and apoptotic effects of norethisterone on endometriotic stromal cells *in vitro*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 166(1):76–80.
- [4] Meresman GF, Augé L, Barañao RI *et al.* Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of ectopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77(6):1141–1147.
- [5] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K *et al.* Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010; 25(11): 2878–2890.
- [6] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K *et al.* Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010; 25(3):642–653.
- [7] Mönckedieck V, Sannecke C, Husen B *et al.* Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15(10):633–643.
- [8] Maia H, Casoy J, Correia T *et al.* The effect of oral contraceptives on aromatase expression in the eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24(3):123–128.
- [9] Miyashita M, Koga K, Takamura M *et al.* Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(9):644–648.
- [10] Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2009; 92(4): 1234–1239.
- [11] Tarjan S, Ng CH, Manconi F *et al.* Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015; 94(7):693–700.
- [12] Tafi E, Leone Roberti Maggiore U, Alessandri F *et al.* Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16(16):2465–2483.
- [13] Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2015; 20(3):449–461.
- [14] Han L, Jensen JT. Expert opinion on a flexible extended regimen of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15(14):2071–2079.
- [15] Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4):771–792.
- [16] Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3):529–555.
- [17] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O *et al.* Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2003; 80(2):305–309.
- [18] Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S *et al.* Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119(3): 519–526.
- [19] Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C *et al.* Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2010; 94(2):464–471.
- [20] Vercellini P, Somigliana E, Daguati R *et al.* Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(5):504.e1-5.
- [21] Takamura M, Koga K, Osuga Y *et al.* Post-operative oral contraceptive use reduces the

risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2009; 24(12):3042–3048.

[22] Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C *et al.* Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1):52–56.

[23] Cucinella G, Granese R, Calagna G *et al.* Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288(4):821–827.

[24] Lee D-Y, Bae D-S, Yoon B-K, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010; 25(12):3050–3054.

[25] Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 173:1–6.

[26] Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A *et al.* Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann. Surg.* 2014; 259(3): 522–531.

[27] Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F *et al.* Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 1995; 10(3):630–635.

[28] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240(2):205–213.

[29] Chapron C, Bourret A, Chopin N *et al.* Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010; 25(4):884–889.

[30] Pandis GK, Saridogan E, Windsor AC *et al.* Short-term outcome of fertility-sparing laparoscopic excision of deeply infiltrating pelvic endometriosis performed in a tertiary referral center. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1):39–45.

[31] Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving

technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010; 25(8):1949–1958.

[32] Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E *et al.* Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2013; 28(5):1221–1230.

[33] Vercellini P, Somigliana E, Consonni D *et al.* Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2012; 27(12):3450–3459.

[34] Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E *et al.* Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(6):575–587.

[35] Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O *et al.* Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195(5):1303–1310.

[36] Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A *et al.* Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before *in vitro* fertilization significantly improves pregnancy rates. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009; 16(2):174–180.

[37] Capelle A, Lepage J, Langlois C *et al.* [Surgery for deep infiltrating endometriosis before *in vitro* fertilization: no benefit for fertility?]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2015; 43(2):109–116.

[38] Belghiti J, Ballester M, Zilberman S *et al.* Role of protective defunctioning stoma in colorectal resection for endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014; 21(3):472–479.

[39] Zilberman S, Ballester M, Touboul C *et al.* Partial colectomy is a risk factor for urologic complications of colorectal resection for endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20(1):49–55.

[40] Ballester M, Belghiti J, Zilberman S *et al.* Surgical and clinical impact of extraserosal pelvic fascia removal in segmental colorectal resection for endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014; 21(6):1041–1048.

[41] Menakaya U, Reid S, Lu C *et al.* Performance of an Ultrasound Based

Endometriosis Staging System (UBESS) for predicting the level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. doi:10.1002/uog.15858.

[42] Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 1999; 14(2):329–332.

[43] Stepniewska A, Pomini P, Bruni F *et al.* Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2009; 24(7):1619–1625.

[44] Reich H, McGlynn F, Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. *J. Reprod. Med.* 1991; 36(7): 516–522.

[45] Nezhat C, Nezhat F, Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of video-laparoscopy and the CO2 laser. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99(8):664–667.

[46] Fedele L, Bianchi S, Zanonato G *et al.* Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190(4):1020–1024.

[47] Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010; 17(5):600–604.

[48] Soriano D, Bouaziz J, Elizur S *et al.* Reproductive Outcome Is Favorable After Laparoscopic Resection of Bladder Endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016; 23(5):781–786.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Cinquième partie
Colposcopie



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Indications de la colposcopie devant un frottis cytologique de type ASCUS et devant un frottis évocateur d'une lésion de bas grade

J.L. MERGUI
(Paris)

Résumé

Pour 5 à 10 % des frottis ASCUS et pour 10 à 25 % des frottis bas grade, le col est en fait porteur de lésions histologiques de haut grade sous-évaluées par la cytologie initiale de dépistage. Ces lésions méritent d'être retrouvées, d'où la nécessité de triage ou de sélection de ces patientes par des explorations complémentaires visant à mieux sélectionner les patientes à risque d'avoir une lésion de haut grade dite transformante. Le texte de cette présentation est donc le reflet du travail de synthèse des experts réunis par l'INCa au cours de l'année 2015-2016 visant à rédiger des recommandations afin d'aider les cliniciens à améliorer leur prise en charge des frottis cytologiques anormaux.

Mot clés : frottis, dépistage, cancer du col, ASCUS, lésion de bas grade, colposcopie

Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service de chirurgie gynécologique - Boulevard de l'hôpital -
75013 Paris

Correspondance : secretariatdudocteurmergui@orange.fr

Le dépistage du cancer du col et sa prévention restent pour l'instant centrés en France sur le dépistage cytologique. À l'issue de ces frottis, le résultat du test qu'il soit réalisé en milieu liquidien (dit en couche mince) ou par étalement sur lame (dit conventionnel) doit être rendu en utilisant la classification du système de Bethesda. Les deux catégories d'anomalies les plus fréquemment retrouvées seront les anomalies de type ASCUS (près de 2 à 4 % des frottis) et les anomalies cytologiques de bas grade (1 à 2 % des frottis), anomalies cytologiques qui correspondent à la présence d'atypies cellulaires modérées affectant essentiellement les couches superficielles de l'épithélium correspondant dans l'immense majorité des cas à la présence sur le col des patientes de lésions histologiques bénignes ou de bas grade (dites productives d'HPV).

Mais pour 5 à 10 % des frottis ASCUS et pour 10 à 25 % des frottis de bas grade, le col est en fait porteur de lésions histologiques de haut grade sous-évaluées par la cytologie initiale de dépistage. Ces lésions méritent d'être retrouvées, d'où la nécessité de triage ou de sélection de ces patientes par des explorations complémentaires visant à mieux sélectionner les patientes à risque d'avoir une lésion de haut grade dite transformante.

En 2002, des recommandations sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale avaient été élaborées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Depuis, l'évolution des pratiques a été marquée notamment par la mise en place de la vaccination anti-HPV (*human papillomavirus*), dont le plan cancer 2014-2019 souhaite porter l'amélioration du taux de couverture, mais pour l'instant – malheureusement – en France assez peu diffusée pour être réellement efficace en termes de population.

D'autre part, de nouveaux systèmes de détection des HPV ont été développés et sont dorénavant disponibles (tests de détection, de génotypage et tests d'hybridation en milieu liquide), et le double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 a été testé dans quelques études.

Ces tests pourraient permettre de trier, parmi les femmes présentant une cytologie anormale, celles présentant un risque de lésion cancéreuse et qui nécessitent des examens plus poussés de celles ne nécessitant qu'un suivi.

Par ailleurs les données publiées depuis 2002 permettent également d'avoir un meilleur recul sur les différentes stratégies de surveillance, une meilleure connaissance de l'efficacité des différentes approches diagnostiques ou thérapeutiques disponibles et une meilleure évaluation de la morbidité notamment obstétricale des différents traitements.

Le texte de cette présentation est donc le reflet du travail de synthèse des experts réunis par l'INCa au cours de l'année 2015-2016 visant à rédiger des recommandations afin d'aider les cliniciens à améliorer leur prise en charge des frottis cytologiques anormaux.

I. CONDUITE À TENIR DEVANT UN FROTTIS DE TYPE ASCUS

En cas de cytologie ASCUS, contrairement aux recommandations de 2002, la colposcopie et la cytologie répétée ne sont pas recommandées en première intention car la spécificité de la colposcopie est plus faible, responsable de biopsies parfois inutiles, et la sensibilité de la cytologie également, d'où le risque en cas de cytologie de contrôle négative, de laisser échapper une patiente à plus haut risque.

En revanche, **une recherche d'HPV à haut risque (HPV-hr) est recommandée :**

- soit par un test HPV réflexe (à partir du frottis initial) si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide ;
- soit à l'aide d'un second prélèvement en milieu dédié, si le frottis initial était sur lame. Dans ce cas, la répétition de l'examen cytologique n'est pas nécessaire. Il est possible d'éviter une deuxième consultation en prescrivant le test HPV à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale.

Une seconde option est proposée pour les femmes de moins de 30 ans : si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide, un double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 réflexe peut être proposé à la place du test HPV (Figure 1) car dans cette situation (femmes de moins de 30 ans) la prévalence des HPV-hr est assez élevée ; avec le risque de reconvoquer un grand nombre de patientes avec une spécificité du test médiocre, le double marquage présente l'avantage d'avoir une sensibilité équivalente mais une spécificité bien meilleure.

À l'issue de ces premiers examens de triage, la conduite à tenir recommandée est la suivante (Figure 2) :

- si le résultat du test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans car la valeur prédictive négative du test est élevée et semble « protéger » les patientes d'un risque de présenter une lésion de haut grade pendant 3 à 5 ans.

Figure 1 - Conduite à tenir (CAT) devant un FCU de dépistage de type ASCUS avant 30 ans

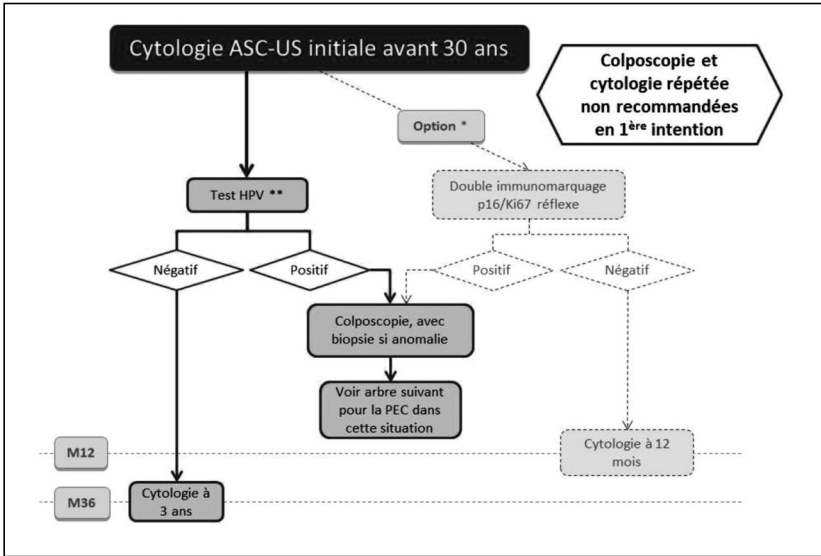
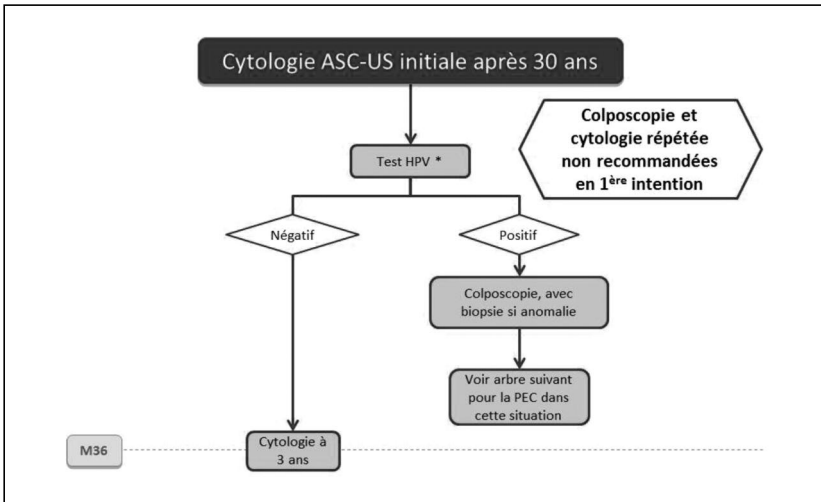
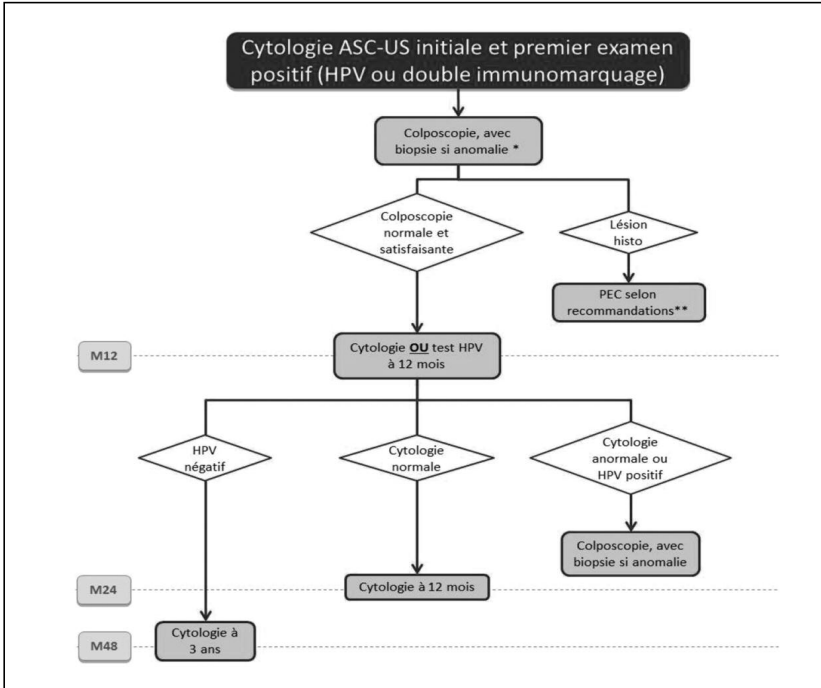


Figure 2 - CAT devant un FCU de dépistage de type ASCUS après 30 ans



- Si le résultat du double immuno-marquage est négatif, une cytologie est recommandée à 12 mois.
- **Si le résultat du test HPV ou du double immuno-marquage est positif**, une colposcopie est dès lors recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie colposcopique est identifiée. Les problèmes seront donc posés dans cette situation devant l'interprétation de la colposcopie d'où la nécessité de normes de qualité de l'examen colposcopique telles que définies par la « charte de qualité » (mises en place et validées par les 4 sociétés savantes de gynécologie, par le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique (CNPGO) et plus récemment par l'INCa) (Figure 3) :
 - si la colposcopie est satisfaisante (ZT1 (jonction squamo-cylindrique vue à l'orifice externe) ou ZT2 (jonction vue dans l'endocol)) et normale, un contrôle par un test HPV OU une cytologie est recommandé(e) après 12 mois :
 - si ce test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
 - si cette cytologie de contrôle est normale, une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois ;
 - si ce test HPV est positif ou si cette cytologie est anormale, une nouvelle colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.
 - Si une lésion histologique est identifiée sur la biopsie, la patiente sera prise en charge selon les recommandations en vigueur pour le type de lésion histologique diagnostiquée.
 - Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3 jonction non vue), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol (en dehors de la grossesse) doivent être proposés. Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

Figure 3 - CAT devant un FCU de dépistage de type ASCUS et un premier triage positif



II. CONDUITE À TENIR DEVANT UN FROTTIS DE TYPE BAS GRADE (LSIL)

En cas de cytologie LSIL, le test HPV n'est pas recommandé en première intention (car la prévalence des HPV-hr dans cette situation est très élevée et donc l'effet de triage inefficent).

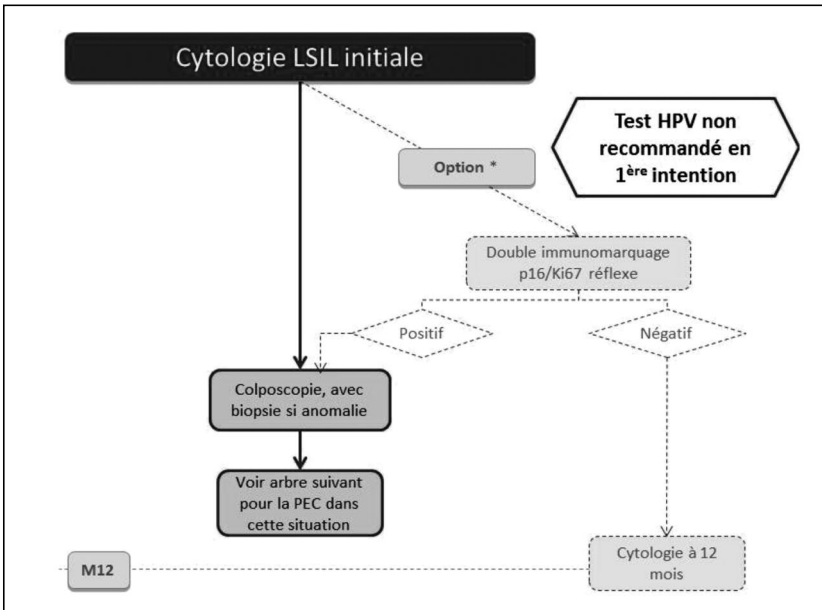
Il est recommandé de réaliser une colposcopie en première intention (Figure 4).

- Si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide, un double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 réflexe peut être proposé en triage. La sensibilité du double marquage dans cette situation varie entre 85,7 % à 94,2 %, tandis que celle du test HPV est supérieure, entre 98 % et 96,4 %, mais la spécificité du double

- marquage est bien supérieure 53 à 68 % tandis que celle du test HPV est de 15 à 19 %.
- En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immuno-marquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois, avec un nouveau contrôle à 24 mois si celle-ci est négative.
 - Dès la deuxième anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

L'exploration des patientes porteuses de frottis LSIL est donc centrée essentiellement sur l'examen colposcopique, les problèmes seront donc posés devant l'interprétation de la colposcopie, d'où la nécessité de normes de qualité de l'examen colposcopique telles que définies par la « charte de qualité » (mises en place et validées par les 4 sociétés savantes de gynécologie, par le CNPGO et plus récemment par l'INCa).

Figure 4 - CAT devant un FCU de dépistage de type lésion intraépithéliale de bas grade

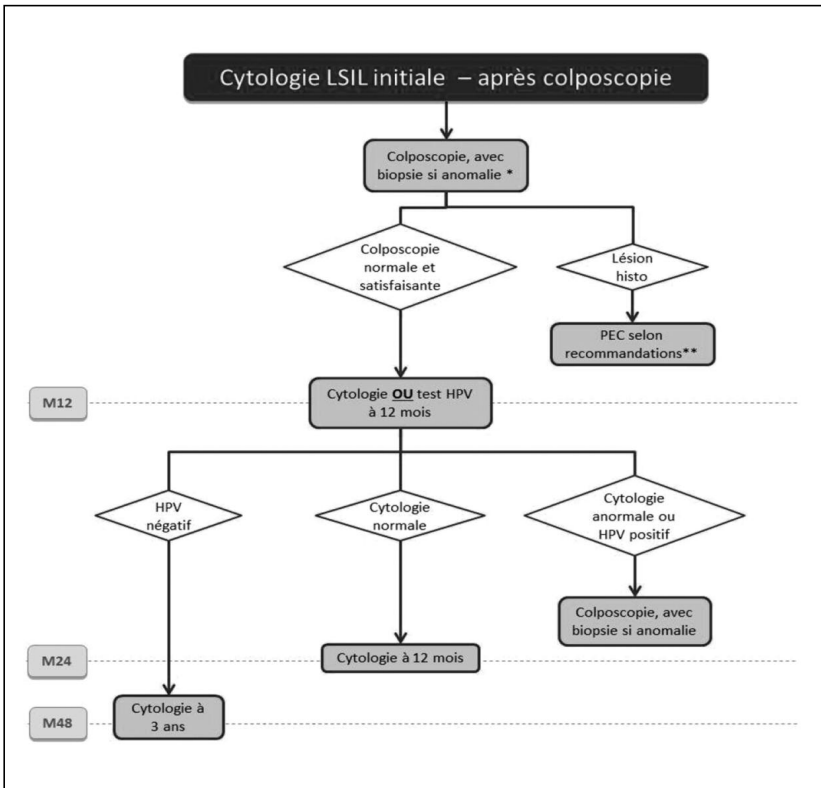


Une colposcopie normale ou non satisfaisante : compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts (Figure 5).

Après une cytologie LSIL suivie d'une colposcopie satisfaisante (ZT1 (jonction squamo-cylindrique vue à l'orifice externe) ou ZT2 (jonction vue dans l'endocol)) et normale, un test HPV OU une cytologie est recommandé(e) à 12 mois :

- si le test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- si la cytologie est normale, une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois ;

Figure 5 - CAT colposcopique devant un FCU de dépistage de bas grade



- si le test HPV est positif ou si la cytologie est anormale, une nouvelle colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

Après une cytologie LSIL suivie d'une colposcopie non satisfaisante (ZT3 jonction non vue), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol (en dehors de la grossesse) peuvent être proposés. Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

Si un double immuno-marquage a été réalisé :

- si le résultat est négatif, une cytologie est recommandée à 12 mois ;
- si le résultat est positif, une colposcopie est recommandée. La conduite à tenir sera alors similaire à celle préconisée en cas de colposcopie d'emblée.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt sur le sujet traité.

Bibliographie

Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale recommandations INCa 2016 (en cours de publication).

Indications actuelles de la colposcopie. Colposcopie des frottis ASC-H et des frottis HSIL

S. DOUVIER
(Dijon)

Mots clés : frottis haut grade, frottis ASC-H, colposcopie

Le frottis cervical est un examen cytologique qui a pour but le dépistage précoce des lésions cancéreuses du col utérin à un stade infraclinique et le dépistage des lésions histologiques susceptibles d'évoluer vers un cancer : les lésions précancéreuses. En aucun cas le frottis n'est un outil diagnostique. Pour la démarche diagnostique, nous avons recours à l'histologie, habituellement par biopsies qui sont dirigées grâce à la réalisation d'une colposcopie.

Les frottis **ASC-H** (atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) et les frottis **HSIL** (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) sont tous les deux des frottis pour lesquels le recours à la colposcopie est proposé en première intention (Agence nationale

CHU de Dijon - Service de chirurgie gynécologique et oncologique -
14 rue Paul Gaffarel - 21000 Dijon

Correspondance : Serge.douvier@chu-dijon.fr

d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), septembre 2002). En effet, les taux de lésions histologiques de haut grade, comme les CIN2, CIN3 ou les adénocarcinomes *in situ*, sont suffisamment élevés pour justifier le recours à une démarche diagnostique [1]. Ainsi un frottis ASC-H correspond dans 40 % des cas à une lésion histologique de haut grade, rarement à un cancer, alors qu'un frottis HSIL correspond dans près de 90 % des cas à des lésions histologiques de haut grade et pour Massad à 1 à 2 % de cancers invasifs [2, 3].

La colposcopie va avoir pour but de repérer les anomalies au niveau du col utérin ou du vagin et d'en préciser la topographie. Ce n'est pas un bon outil diagnostique. En revanche, la colposcopie est indispensable pour diriger les biopsies et approcher le diagnostic.

Les critères de qualité de cet examen sont bien définis et participent à la charte de qualité à laquelle les colposcopistes français devraient se soumettre. La colposcopie doit permettre de définir :

- l'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique ;
- la zone de transformation ;
- la topographie des lésions ;
- les signes de gravité qui vont guider les biopsies.

Un compte rendu doit être fait et comporter un schéma avec les lésions et l'emplacement des biopsies (des cas de colposcopie après frottis ASC-H et HSIL seront présentés et commentés à l'occasion de la communication orale).

La pertinence de la colposcopie dans le contexte d'un frottis ASC-H ou HSIL est variablement estimée dans la littérature. Cette littérature est ancienne, mais a servi de base aux réflexions et à l'élaboration des différentes recommandations concernant la gestion des frottis anormaux (Anaes, 1998, 2002 et Institut national du cancer (INCa), 2016 à venir).

Ainsi, on trouve une sensibilité de la colposcopie variant de 73 à 100 % et une spécificité de 50 à 79 % pour le diagnostic des lésions histologiques de haut grade (Tableau I) [4-8]. Pour Higgins, au cours d'un frottis évoquant une lésion de haut grade, la colposcopie n'était jamais normale [5]. Pour le même auteur, au décours d'une cytologie évoquant une lésion de haut grade, la colposcopie utilisée comme un outil diagnostique a donné une impression de bas grade dans 68 % des cas.

Il existe une variabilité inter-observateurs [9] avec 9,2 % de faux négatifs sur les colposcopies revues par les experts, mais cela concernait surtout les colposcopies après frottis mineurs (ASC-US et LSIL).

Lorsqu'une colposcopie était réalisée pour frottis anormal, la probabilité de colposcopie normale se situait entre 9 et 23 % selon les études : 22,4 % pour Hellberg sur 1 466 frottis anormaux de haut grade [1].

En repérant la zone la plus péjorative, la colposcopie permet d'orienter les biopsies.

La corrélation histologique à la biopsie dirigée par rapport à la pièce histologique finale est variable dans la littérature pour les examens réalisés après frottis ASC-H ou HSIL. Le tableau II montre une concordance allant de 68,5 % à 73 % [4-7]. Cette corrélation est influencée par la qualité de la colposcopie ainsi que par le caractère satisfaisant de celle-ci. Pour Higgins, si une lésion de bas grade était retrouvée à la biopsie, dans 23 % cas il s'agissait d'une lésion CIN2-3 sur la pièce de résection. Le taux de faux négatifs de la biopsie sous colposcopie était chiffré à 12 % (biopsie normale, alors que l'examen histologique après résection trouve une CIN2-3). Pour le même auteur, les performances diagnostiques étaient d'autant meilleures que la lésion était de haut grade sur la biopsie ; dans ce cas, 66 % à 93 % des résultats étaient concordants [5].

Tableau I - Performances diagnostiques de la colposcopie

Auteurs	Effectifs	Examen histologique de référence	Sensibilité	Spécificité
Higgins, 1994	214	Électroconisation	100 %	71 %
Ang, 1995	242	Électroconisation	73 %	79 %
Massad, 1996	47	Électroconisation	100 %	75 %
Baldauf, 1997	567	Électroconisation/hystérectomie	98 %	50 %

Tableau II - Taux de concordance entre la biopsie sous colposcopie et l'histologie après résection

Auteurs	Effectifs	CIN2-3	Micro K	K
Higgins, 1994	214	71 %		
Ang, 1995	242	68,5 %		
Ritter, 1995	2472	73 %	21 %	96 %
Massad, 1996	47	71 %		

En pratique, en cas de colposcopie satisfaisante (jonction vue) et avec un tableau colposcopique en rapport avec la cytologie initiale de haut grade, la corrélation entre la biopsie et l'examen histologique final est bonne et le plus souvent à plus de 80 %.

La problématique est différente quand d'une part la colposcopie est satisfaisante et normale, et d'autre part quand celle-ci n'est pas satisfaisante sans lésion visible.

Les nouvelles recommandations qui vont être publiées par l'INCa ont essayé de répondre à ces situations.

En cas de frottis ASC-H et de colposcopie normale et satisfaisante avec un vagin sans lésion visible, il est proposé un contrôle cytologique ou un test HPV à 12 mois. Si la zone de jonction n'est pas visible, un curetage endocervical est préconisé ainsi que des éventuelles biopsies sur des zones anormales exocervicales ou vaginales. Si tout revient normal, un contrôle à 6 mois par test HPV est proposé. Si celui-ci est négatif on revient à une cytologie triennale, en revanche si le test HPV est positif il faut à nouveau recourir à la cytologie et la colposcopie.

En cas de frottis initial HSIL et de colposcopie normale avec un examen du vagin sans lésion visible, il est proposé une cytologie et une colposcopie à 6 mois. Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade avec une colposcopie encore normale et un nouvel examen du vagin négatif pourraient faire discuter une conisation.

Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue (ZT3), la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Un curetage de l'endocol est préconisé, associé à des éventuelles biopsies. Si l'ensemble revient négatif et que l'exploration du vagin est également négative, une nouvelle cytologie avec colposcopie est souhaitable.

CONCLUSION

Un frottis ASC-H ou HSIL justifie le recours d'emblée à la colposcopie. La pertinence de l'analyse colposcopique permet la réalisation de biopsies ciblées avec une concordance histologique avec la pièce de conisation de plus de 80 %. Les situations de colposcopie normale ou de colposcopie non satisfaisante sont revues au regard des nouvelles recommandations qui vont être publiées.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Bibliographie

- [1] Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 53:148-51.
- [2] Massad LS *et al.* Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82:516-22.
- [3] Kinney WK *et al.* Where's the high-grade cervical neoplasia? *Obstet Gynecol* 1998;91: 973-6.
- [4] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76: 468-73.
- [5] Higgins RV, Hall JB, McGee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge EE. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994;84: 174-8.
- [6] Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996;60:400-3.
- [7] Ang MS, Kaufman RH, Adam E, Riddle G, Irwin JF, Reeves KO, *et al.* Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. *J Reprod Med* 1995;40:167-70.
- [8] Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality-control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 872-5.
- [9] Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 Mar 21;285(11):1500-5.

Colposcopie dans les lésions glandulaires

L. DION¹, A. RACIN¹, A. ROUSSELIN¹, F. BURTIN², S. HENNO²,
V. LAVOUÉ¹, J. LEVÊQUE¹ *
(Rennes)

Résumé

Les lésions glandulaires forment un spectre lésionnel dominé par les adénocarcinomes in situ, véritables précurseurs des adénocarcinomes invasifs. Leur fréquence relative et absolue est croissante dans les pays occidentaux, en particulier chez les femmes jeunes. Les virus HPV de la série 7, notamment HPV 18, sont les plus souvent en cause dans la pathologie glandulaire, avec en outre un impact mal précisé des estrogènes. Les lésions glandulaires représentent un challenge diagnostique pour les cliniciens : elles sont mal dépistées par la cytologie cervicale (donc le colposcopiste est moins souvent alerté par un frottis présentant des anomalies glandulaires qu'il ne l'est en cas de lésions squameuses) ; leur localisation et extension endocervicale les exposent moins à l'inspection colposcopique, les lésions squameuses associées dans 50 % des cas environ focalisent l'intérêt du colposcopiste, et enfin leur séméiologie colposcopique est difficile. Elles se présentent en effet sous la forme de lésions de petite taille, surélevées au sein de

1. CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90 347 - 35203 Rennes cedex 2 France
2. CHU Pontchaillou - Service d'anatomie et cytologie pathologiques - Rue Henri Le Guillou - 35000 Rennes cedex France

* Correspondance : Jean.Leveque@chu-rennes.fr

l'épithélium glandulaire, dominées par une acidophilie des papilles glandulaires coalescentes, inégales en taille, à distance de la jonction squamocylindrique. L'existence au sein de ces lésions d'orifices glandulaires étirés et béants est le deuxième élément devant attirer l'attention du colposcopiste. En dernier lieu, la présence au sein de ces lésions acidophiles d'une vascularisation de type tumoral (gros vaisseaux à calibre constants, sans ramifications, entremêlés) conforte le diagnostic et constitue un signe de gravité. La colposcopie reste un examen de localisation des lésions (en particulier dans la pathologie glandulaire) et ne saurait se substituer à l'étude anatomopathologique des biopsies.

Mots clés : col utérin, adénocarcinome in situ, colposcopie, HPV, cervical intra-epithelial neoplasia

INTRODUCTION

Des avancées considérables marquent la pathologie cervicale qui reste un problème majeur de santé publique à travers le monde : le développement de la cytologie cervicale qui constitue un modèle de prévention secondaire des cancers et dont l'efficacité ne saurait être mise en cause, la meilleure connaissance du rôle des virus HPV avec des applications médicales majeures en dépistage et en prévention primaire. Reste que la colposcopie que l'on peut qualifier de pratique « artisanale » au sens noble du terme est la pierre angulaire du diagnostic : l'œil du médecin lors de l'examen colposcopique peut évoquer un diagnostic lésionnel mais surtout guidera les biopsies dont l'analyse microscopique posera un diagnostic de certitude. Si cet examen colposcopique est bien balisé en cas de pathologie squameuse, il est plus délicat en cas de lésions du versant glandulaire du col utérin : l'objectif de cette présentation est d'expliquer pourquoi le diagnostic des lésions glandulaires cervicales est difficile, et de donner quelques clés séméiologiques colposcopiques pour reconnaître ces lésions et les traiter ainsi efficacement.

I. RAPPELS SUR LES LÉSIONS GLANDULAIRES

I.a. Nosologie

Les lésions glandulaires représentent un ensemble que la nosologie voudrait rapprocher des lésions malpighiennes [1] :

- les *Low Grade-Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (LG-CGIN)* : elles sont rarement observées isolément, sont de diagnostic anatomopathologique délicat et difficilement reproductible et ont un potentiel évolutif mal connu (possible évolution vers les adénocarcinomes *in situ*), avec par voie de conséquence une prise en charge non consensuelle ;
- les *High Grade-Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (HG-CGIN)*, plus souvent dénommées adénocarcinomes *in situ* (AIS) : ce sont de réels précurseurs de l'adénocarcinome invasif du col utérin, ces lésions sont HPV-induites et à côté de la forme endocervicale usuelle existent de nombreux sous-types histologiques (intestinal, tubaire, SMILE...) ;
- les adénocarcinomes invasifs : dont la forme usuelle endocervicale est HPV-induite mais qui présentent des sous-types histologiques non toujours HPV-induits (gastrique, mésonéphrique...).

I.b. Épidémiologie descriptive

Les adénocarcinomes invasifs représentent 9,4 % des cancers invasifs du col utérin (et affectent en France une femme pour 100 000) avec de grands écarts entre les différents pays (de 8 % à 27 %) [2]. L'incidence des lésions glandulaires dans les pays développés est croissante de manière relative mais aussi absolue :

(a) de manière relative car le dépistage par frottis de ces lésions est moins performant qu'il ne l'est pour les lésions malpighiennes. Wang [3], en analysant les données issues des SEER américaines, note que le dépistage par frottis a permis une diminution en 25 ans de 37 % des cancers invasifs du col utérin, ce bénéfice étant principalement supporté par la diminution des cancers squameux (- 42 %) avec une augmentation des *Cervical Intraepithelial Neoplasia* ; quant aux lésions glandulaires, les chiffres montrent une augmentation de l'incidence des AIS, mais avec un impact moins important sur les adénocarcinomes invasifs. La situation anatomique endocervicale des lésions glandulaires

(qui sont donc moins accessibles au prélèvement cytologique), la desquamation moindre des cellules glandulaires, en comparaison des cellules malpighiennes, rendent probablement de la moindre efficacité du frottis cervical par rapport au test HPV en dépistage : la compilation des 4 grands essais randomisés comparant le dépistage cytologique au dépistage virologique montre qu'en termes de cancers invasifs, le dépistage virologique fait mieux que le dépistage cytologique, mais surtout pour les adénocarcinomes ; ainsi, le taux de détection relatif des adénocarcinomes est de 0,31 % [0,14-0,69], mais seulement de 0,78 % [0,49-1,25] pour les carcinomes squameux (et donc un taux de détection relatif des adénocarcinomes *versus* carcinomes squameux de 0,34 % [0,12-0,90] [4]. Donc pour le colposcopiste il est moins fréquent d'avoir un frottis alertant sur d'éventuelles lésions glandulaires, que ce que l'on observe en cas de lésions squameuses.

(b) De manière absolue, avec au Royaume-Uni une augmentation du nombre de cas de lésions invasives adénocarcinomateuses sur 20 ans (11,3 % en 1989, 16,4 % en 1999 et 21,3 % en 2009) alors que les lésions squameuses diminuaient durant la même période (70,9 % - 67,7 % - 67,8 %) [5, 6]. Une tendance identique est notée aux États-Unis, avec en outre un pronostic plus sévère des adénocarcinomes cervicaux [7]. Dernier point, l'augmentation d'incidence des adénocarcinomes s'observe particulièrement chez les patientes jeunes, tant en Europe [8] qu'en Amérique du Nord [9].

I.c. Épidémiologie analytique

L'augmentation des lésions glandulaires s'explique en partie par l'épidémiologie analytique (Tableau I) : les lésions adénocarcinomateuses se distinguent des lésions malpighiennes par la place prépondérante de HPV 18 et le rôle mal expliqué des hormones sexuelles [10]. Dans une méta-analyse portant sur 30 843 carcinomes invasifs du col utérin (62 % de lésions malpighiennes, 12 % adénocarcinomateuses, et 26 % non précisés), Li met en évidence le rôle prépondérant des HPV alpha 7 par rapport aux HPV alpha 9 dans les adénocarcinomes invasifs du col utérin (Figure 1), avec une inversion des proportions pour les carcinomes malpighiens [11]. La répartition des HPV à haut risque selon la nature des lésions (lésions AGC, adénocarcinomes *in situ*, adénocarcinomes invasifs) confirme dans la récente méta-analyse de l'IARC [12] l'impact croissant des HPV 18 (et alpha 7) selon la gravité des lésions glandulaires concernées (Tableau II).

Il semblerait que les HPV alpha 7 aient un tropisme particulier et un potentiel oncogénique renforcé pour la muqueuse endocervicale.

Tableau 1 - Principaux facteurs de risque épidémiologiques des lésions glandulaires du col utérin d'après la méta-analyse de l'IARC [10]

Facteurs (8 études)	Adénocarcinomes (n = 167) versus contrôles (n = 1,881) risque relatif (RR)
hr-HPV HPV 16 & 18	RR = 81,3 [95 % IC : 42-157,1]
Vie sexuelle	RR = ↗ (âge précoce des premiers rapports, nombreux partenaires, antécédents d'IST, HVS 2 +)
Contraception orale	RR = ↗ (RR OC's > 5 ans = 4,71 [1,47-15,07])
DIU	RR = ↘ (RR utilisatrices = 0,41 [0,18-0,93])
Suivi cytologique	RR = ↘ (RR après 1 FCV = 0,58 [0,29-1,18])
Parité	↗ avec le nombre de grossesses
Tabagisme	Pas d'impact

Figure 1 - Répartition en pourcentage des HPV alpha 7 (*) et alpha 9 dans les carcinomes invasifs du col utérin (carcinomes squameux versus adénocarcinomes) [11]

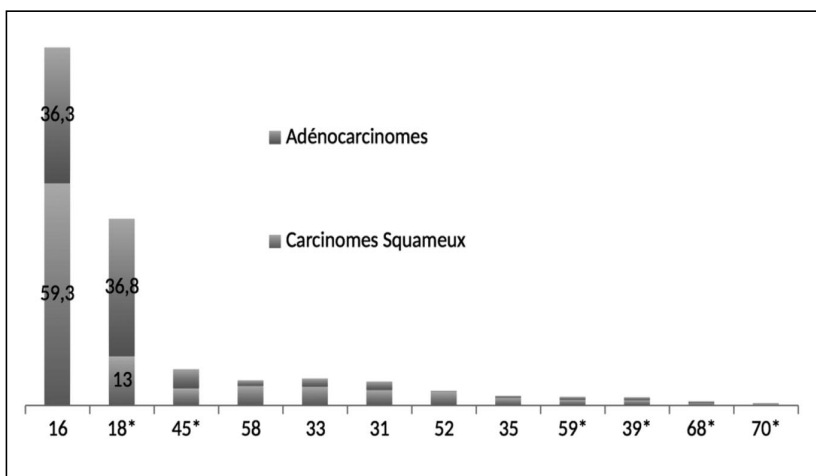


Tableau II - Répartition des HPV (alpha 7 *) selon la gravité des lésions glandulaires (méta-analyse de l'IARC) [12]

%	NIL / M (n = 17,693)	AGC (n = 134)	AIS (n = 228)	ADC (n = 1,908)
Tous HPV	10,5	57,5	99,1	84,6
16	23,4	23,4	48,7	45,7
18*	8,9	15,6	51,8	43,9
45*	5,8	6,5	7,5	7,3
31	10,5	15,6	4,4	2,9
33	4,8	3,9	0,6	1,3
51	7,7	7,8	1,3	1,0
52	8,1	5,2	0,9	1,0
39*	6,2	7,8	1,3	0,8
35	3,7	6,5	1,2	0,6
58	5,5	10,4	1,9	0,6
59*	4,3	6,5	0,6	0,3
68*	3,5	1,3	0	0,3
56	6,0	3,9	0	0,2

* : HPV alpha 7, NIL / M : frottis normal, AGC : frottis avec atypies glandulaires, AIS : adénocarcinome *in situ*, ADC : adénocarcinome invasif.

Dernier point, HPV 45 est pointé du doigt pour sa rapidité à produire des lésions adénocarcinomeuses [13] et sa particulière gravité : dans une étude portant sur 113 adénocarcinomes invasifs dont 89 % étaient HPV positifs [14], la survie à 5 ans des adénocarcinomes HPV 16, 18 et 45 était respectivement de 81 %, 87 % et 57 % (7 cas d'adénocarcinomes invasifs HPV 45).

Plusieurs études (avec un faible niveau de preuve) soulignent le rôle des estrogènes endogènes chez les patientes victimes d'une obésité androïde [15], ou exogènes chez les utilisatrices d'un traitement hormonal de ménopause [16] dans la genèse des adénocarcinomes du col utérin.

Dernière particularité, le syndrome de prédisposition héréditaire de Peutz-Jeghers (association d'une lentiginose péri-orificielle et des hamartomes multiples, avec mutation à transmission dominante autosomique du gène suppresseur de tumeur STK 11) confère un risque particulier d'adénocarcinome du col utérin, en particulier *adenoma malignum* [17].

II. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISTIQUES DES LÉSIONS GLANDULAIRES

Les lésions glandulaires sont volontiers découvertes à l'occasion de frottis pathologiques indiquant la réalisation d'une colposcopie :

- les anomalies malpighiennes sont souvent le point d'appel et les lésions glandulaires associées ne sont découvertes que lors de la conisation [18] : en conséquence, en colposcopie, il ne faut pas négliger l'endocol, y compris lorsque sont évidentes des lésions squameuses ;
- les anomalies glandulaires (*frottis Atypical Glandular Cells*) représentent moins de 1 % des frottis, mais doivent eux impérativement faire rechercher à la fois des lésions malpighiennes et glandulaires : une importante série américaine portant sur 589 830 frottis (avec 0,6 % de frottis AGC) retrouve sur les 3 007 patientes avec frottis AGC explorées histologiquement 29,5 % de lésions néoplasiques comprenant des lésions mixtes malpighiennes et glandulaires dans 70,0 % des cas, malpighiennes de haut grade dans 18,9 % des cas, glandulaires dans 6,4 % des cas (4,3 % d'AIS et 2,1 % d'adénocarcinomes invasifs du col) et endométriales dans 22,8 % des cas (naturellement dans les tranches d'âge les plus élevées) [19]. L'utilisation du test HPV semble intéressante dans les lésions AGC et devient l'examen de première intention préconisé par les futures recommandations françaises de l'INCa : une méta-analyse récente [20] retrouve 19,8 % [95 % IC : 15,3- 24,7] de lésions de haut grade (CIN de haut grade et AIS) en cas de frottis AGC, avec chez les patientes ayant un test *Hybrid Capture 2* positif une sensibilité au seuil de lésion de haut grade de 90,0 % [95 % IC : 85,1-93,4] et une spécificité de 75,1 % [95 % IC : 64,8-83,2] (en notant que les patientes avec frottis AGC et test HPV négatif ont un risque majeur de lésion extra-cervicale [endomètre, trompes et ovaires]).

L'existence de saignements génitaux est l'apanage des lésions invasives, avec assez volontiers un retard diagnostique du fait de la localisation haute dans le canal endocervical de ces lésions qui sont donc de diagnostic difficile, tant lors de l'exploration du col que lors de l'exploration du corps utérin.

La grande caractéristique des lésions glandulaires est leur localisation et extension endocervicale, outre le fait qu'elles desquament peu à l'inverse des lésions malpighiennes. L'atteinte de l'épithélium glandulaire se fait au niveau de la jonction cylindro-squameuse [21-23],

et s'étend en direction de l'épithélium glandulaire en surface, mais aussi touche l'épithélium des cryptes glandulaires [21, 22]. L'extension endocervicale est en moyenne de 25 mm à partir de la jonction [22], d'autant plus limitée pour certains auteurs que la patiente est jeune [24]. Les lésions glandulaires sont réputées être étagées ou multifocales (27,5 % des cas dans la série française [18]), mais il semble qu'au moins une partie des lésions multifocales (*skip lesions* des auteurs anglo-saxons notées dans 13 % à 17 % des cas [21, 22]) ne soient en partie que des artefacts liés aux coupes anatomopathologiques : l'atteinte des cryptes glandulaires se fait dans les 3 plans de l'espace mais les coupes anatomopathologiques ne sont lues que dans deux plans de l'espace [21]. L'extension endocervicale des lésions rend compte de la difficulté des explorations coloscopiques et souligne la nécessité de gestes thérapeutiques (conisations) passant « au large » des lésions visibles, tant vers l'endocol (une marge de sécurité de un cm est nécessaire) que latéralement, afin de toucher le fond des cryptes glandulaires susceptibles d'être intéressées par les lésions glandulaires (conisations « cylindriques »). Enfin, la difficulté du diagnostic lésionnel explique aussi la fréquence élevée de lésions glandulaires invasives associées aux lésions *in situ* [25, 26] : 3,6 % à 7 % dans la littérature. La localisation jonctionnelle des lésions initiales explique aussi la fréquence des lésions malpighiennes associées volontiers de haut grade (30 à 55 % des cas dans la littérature [21, 23, 24, 26], et 60 % dans la série multicentrique française [18]), qui ont une traduction coloscopique et sont parfois l'occasion de découvrir les lésions glandulaires associées.

III. LA COLPOSCOPIE DANS LES LÉSIONS GLANDULAIRES

L'examen est difficile du fait de la localisation et l'extension vers le canal endocervical des lésions, de la séméiologie relativement pauvre et des pièges que constituent les lésions associées malpighiennes qui « éblouissent » le colposcopiste ainsi rendu aveugle face à l'épithélium glandulaire : quelques séries analysant les performances de la colposcopie dans les lésions glandulaires avérées soulignent ces éléments (Tableau III). Ullal [27] a spécifiquement étudié la place de la colposcopie sur 114 patientes présentant des lésions glandulaires :

- en cas de lésions glandulaires suspectées à la colposcopie la valeur prédictive de la colposcopie est élevée (100 %) ;

- elle chute en cas de lésions squameuses et/ou glandulaires associées tout en restant correcte (93,5 %), mais sa sensibilité pour détecter les lésions spécifiquement glandulaires est faible (11 cas sur 114, soit une sensibilité de 9,6 %) ;
- enfin sa valeur prédictive négative est mauvaise (12,5 %), ce qui signifie que la colposcopie méconnaît les lésions glandulaires dans 87,5 % des cas lorsqu'elle est lue comme ne présentant pas de lésions glandulaires.

Tout ces chiffres confirment les problèmes posés au colposcopiste et doivent renforcer sa vigilance.

Tableau III - Performances de la colposcopie dans les lésions glandulaires

Colposcopie Auteur (n =)	Normale	CIN	Lésion glandulaire + CIN (in situ / invasive)
Luesley [33] (n = 27)	4	16	7 (2/5)
Andersen [21] (n = 32)	10*	22	0
Ostör [32] (n = 90)	23	48	19
Lickrish [29] (n = 16)	6	5	9 (7/2)
Houghton [34] (n = 17) **	3	11	2 (invasion débutante)
Ullal [27] (n = 114)	52	62	11
Total (n = 296)	98	164	48 (16,2 %)

* 6 patientes ont eu des biopsies mettant en évidence 4 AIS et 2 CIN.

** Plus 1 diagnostic colposcopique « incertain ».

Les signes cardinaux des lésions spécifiques des lésions glandulaires [28-30]

a) Siège et taille

La localisation des lésions glandulaires est à proximité de la jonction au sein de la zone de transformation et ces lésions spécifiquement glandulaires, si elles sont associées fréquemment aux lésions épithéliales (1 fois sur 2 en moyenne et alors le plus souvent des CIN de haut grade), sont en règle séparées et distinctes de ces dernières [31]. Elles ont une extension centripète vers le canal endocervical et peuvent être masquées par des lésions squameuses ou une

simple métaplasie épithéliale les recouvrant et les masquant à l'œil du colposcopiste (ce qui explique aussi le fait que la cytologie les méconnaisse plus fréquemment) [22]. Leur taille est modeste en moyenne de 15 mm [21, 32].

b) La séméiologie colposcopique

Le signe majeur est représenté par les anomalies acidophiles des papilles qui forment des lésions surélevées en relief au-dessus de l'épithélium glandulaire, bien délimitées, de surface irrégulière, à distance de la jonction squamo-cylindrique. Les projections papillaires prennent un aspect gonflé et arrondi, leur confluence donnant à l'ensemble des contours festonnés. Des aspects plus ténus sont fréquemment observés : c'est après acide acétique l'acidophilie des papilles qui doit intriguer, pouvant faire évoquer un foyer de métaplasie immature *in situ* ou un simple condylome, mais les papilles en cas de lésion glandulaire sont coalescentes (d'où l'aspect surélevé, formant des excroissances lorsque les lésions sont prolifératives), hétéromorphes de taille et de forme leur donnant un aspect irrégulier en nuage, fragiles, saignant au contact, associées à une vascularisation anormale.

Le deuxième signe majeur est l'existence de modification des orifices glandulaires qui sont exagérément élargis et déformés avec production anormalement fournie de mucus. Ces orifices glandulaires se trouvent au sein de lésions acidophiles surélevées.

Dans les formes évoluées, la coexistence de lésions acidophiles blanches avec des plages rouges témoignant d'une ulcération de la surface épithéliale, en particulier lorsqu'elles contiennent des orifices glandulaires déformés et étirés, doit faire suspecter (comme dans les lésions squameuses) une invasion débutante.

Le troisième élément évocateur est l'existence d'une vascularisation de type « néo-vascularisation tumorale » au sein des lésions sus-décrites qui constitue (comme dans les lésions squameuses) un signe d'alerte en faveur d'une invasion imminente ou débutante ; elle se distingue aisément de la vascularisation rassurante de la partie glandulaire du col, avec visualisation au sommet des papilles lorsqu'existent des phénomènes de métaplasie immature ou une condylomatose banale de petits points rouges au sommet des papilles. La vascularisation observée au mieux sous lumière verte est anarchique, dessinant un réseau vasculaire identique aux racines d'un grand arbre. Les vaisseaux eux-mêmes sont pathologiques : ils ont un aspect en vrille avec des angulations brutales, sont peu ramifiés et présentent un diamètre anormalement élevé et constant lorsqu'on les suit sur leur longueur.

CONCLUSION

Tout est plus difficile en pathologie glandulaire, dépistage, diagnostic et traitement : la clé du diagnostic est l'analyse histologique des biopsies effectuées par le colposcopiste. Cette étape est cruciale et la qualité de l'examen colposcopique repose sur l'expérience de l'opérateur, mais aussi sa rigueur : à côté de lésions squameuses évidentes (que l'on pressentait sur la cytologie de dépistage), des lésions acidophiles papillaires, un peu à distance de la jonction, méritent toute notre attention et la biopsie confirmera leur nature avec en conséquence un geste opératoire modifié. Dans les formes plus évoluées, au sein d'une zone acidophile épaisse à extension endocervicale, une néo-vascularisation de type tumoral, l'existence d'orifices glandulaires déformés par la prolifération cellulaire doivent faire craindre une invasion : un diagnostic lésionnel juste est la base d'un traitement optimal.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013; 62: 138-60.
- [2] Pimenta JM, Galindo C, Jenkins D, Taylor SM. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. *BMC Cancer* 2013; 13: 553-65.
- [3] Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035-44.
- [4] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- [5] Sasieni P. Eurogin. Séville : 2015
- [6] Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001; 357: 1490-3.
- [7] Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, Vlastos AT. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 2007; 7: 164-71.
- [8] Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113: 1005-9.
- [9] Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001; 164: 1151-2.
- [10] Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study G. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
- [11] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 927-35.
- [12] Clifford GM. Eurogin. Séville : 2015.
- [13] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, Koiss R, O'Leary J, Joura EA, Rosenlund M, Colau B, Schledermann D, Kukk K, Damaskou V, Repanti M, Vladareanu R, Kolomiets L, Savicheva A, Shipitsyna E, Ordi J, Molijn A, Quint W, Raillard A, Rosillon D, De Souza SC, Jenkins D, Holl K, Group HSS. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132: 854-67.
- [14] Baalbergen A, Smedts F, Ewing P, Snijders PJ, Meijer CJ, Helmerhorst TJ. HPV-type has no impact on survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 530-4.
- [15] Lacey JV Jr., Swanson CA, Brinton LA, Altekruse SF, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 98: 814-21.
- [16] Lacey JV, Jr., Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 149-54.
- [17] Turpin A, Cattán S, Leclerc J, Wacrenier A, Manouvrier-Hanu S, Buisine MP, Lejeune-Dumoulin S. Prédilection héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques : état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers. *Bull Cancer* 2014; 101: 813-22.
- [18] Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S,

- Quereux C. Persistence et récurrence des adénocarcinomes *in situ* après traitement : à propos d'une série rétrospective multicentrique de 121 cas. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 616-22.
- [19] Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 589-95.
- [20] Verdoodt F, Jjiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016; 138: 303-10.
- [21] Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 1-7.
- [22] Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma *in situ*: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 21-5.
- [23] Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 1985; 56: 167-72.
- [24] Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samaratunga H, Cox NC, Ward BG. A clinicopathological study of adenocarcinoma *in situ* of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 179-83.
- [25] Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma *in situ*. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 361-4.
- [26] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 182 e1-5.
- [27] Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology* 2009; 20: 359-66.
- [28] Guillemonia A. Colposcopie et pathologie glandulaire. In: Marchetta J, Descamps P, eds: *La colposcopie : technique et diagnostics*. Paris: Elsevier Masson, 2004: 97-101.
- [29] Lickrish GM, Colgan TJ, Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma *in situ* and invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 111-22.
- [30] Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma *in situ* and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from other cervical lesions. *J Low Genit Tract Dis* 1999; 3: 83-97.
- [31] Colgan TJ, Lickrish GM. The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma *in situ*, with and without associated squamous dysplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 246-9.
- [32] Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 207-10.
- [33] Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB, Watson N, Williams DR, Waddell C. A retrospective review of adenocarcinoma-in-situ and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 699-703.
- [34] Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma *in situ* of the cervix? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 325-9.

Colposcopie post-partum

J. GONDRY*, J. CHEVREAU, S. DELMAS-LANTA, F. SERGENT,
M. LOMBART, C. MUSZYNSKI
(Amiens)

Résumé

La proposition de réaliser un frottis cervico-utérin (FCU) est obligatoire en début de grossesse, et ce depuis 2010 en France. L'histoire naturelle des CIN étant la même que chez la femme non enceinte, lorsque qu'un dépistage cytologique s'avère positif chez ces patientes, une colposcopie est préconisée. Cet exercice peut se révéler chez la parturiente particulièrement délicat, et cela pour 3 raisons principales :

- l'interprétation des images colposcopiques est difficile du fait de modifications de la vascularisation cervicale et de la décidualisation responsables d'images colposcopiques pouvant s'avérer éminemment inquiétantes pour l'œil non expérimenté ;*
- la réalisation de prélèvements : en effet si le curetage endocervical est contre-indiqué, ce n'est pas le cas des biopsies qui, du fait d'une hypervascularisation, peuvent être responsables d'hémorragies parfois importantes ; cela impose donc l'utilisation de pinces parfaites permettant une section nette des tissus ;*

CHU Amiens - Service de gynécologie-obstétrique - 80054 Amiens cedex 1

* Correspondance : Gondry.jean@chu-amiens.fr

– la prise en charge : s'il est clair que seule une lésion invasive est susceptible de déboucher sur une prise en charge pendant la grossesse, toutes les autres situations verront leur prise en charge différées dans le post-partum. On peut se demander la pertinence de la biopsie en cas de suspicion de CIN de bas ou de haut grade.

L'ensemble de ces éléments incite à une pratique rationnelle qui pourrait être la suivante : en cas de FCU ASCUS ou L-SIL chez une patiente régulièrement suivie, la colposcopie serait différée au post-partum ; pour toute autre situation, la colposcopie devrait être réalisée pendant la grossesse.

La complexité de l'examen du col chez la femme enceinte, tant au plan du diagnostic que de la prise en charge qui en découlera, impose que cet examen soit réalisé par des colposcopistes expérimentés ayant l'habitude des modifications physiologiques survenant pendant la grossesse.

Mots clés : grossesse, colposcopie, décidualose, néoplasie intraépithéliale cervicale CIN, tumeur du col de l'utérus, dépistage systématique, papillomaviridae

INTRODUCTION

La grossesse n'est probablement pas le meilleur moment pour effectuer une colposcopie mais elle se révèle indispensable dans plusieurs circonstances :

- à l'occasion de métrorragies d'origine cervicale spontanées ou provoquées ;
- lors de la mise en évidence de frottis cervicaux anormaux réalisés en début de grossesse.

En France, afin de sensibiliser ces femmes au dépistage et d'améliorer la couverture du dépistage, le législateur a proposé en 2010 de rendre obligatoire la proposition de réalisation du frottis pendant la grossesse. La nécessité d'exploration de frottis positifs est donc assez fréquente ; en effet, on estime le taux d'anomalie cytologique durant la grossesse de 3 à 5 % environ (identique à celui retrouvé en dehors des grossesses). La colposcopie étant indiquée après frottis positif, il faut connaître les modifications physiologiques transformant l'aspect du col gravide ; ces éléments doivent être bien connus du colposcopiste qui examinera la femme enceinte. Il est par ailleurs souhaitable de faire

l'examen avant 20 semaines d'aménorrhée sous peine d'être dans l'impossibilité de visualiser l'ensemble du col.

En réalité, l'intérêt majeur de la colposcopie pendant la grossesse est de certifier de l'absence d'élément invasif qui justifierait une prise en charge durant la grossesse. L'ensemble des autres situations permettent de différer la prise en charge dans le post-partum. Toute la responsabilité repose donc sur « l'œil » du colposcopiste.

I. INDICATIONS ACTUELLES DE LA COLPOSCOPIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE EN FRANCE

I.a. Les métrorragies

Les métrorragies d'origine cervicale doivent faire l'objet d'un examen attentif chez la femme enceinte. En effet, nombre de situations peuvent être négligées (le défaut d'accolement ovulaire souvent considéré à l'origine des saignements) alors qu'une lésion invasive se développe sur le col utérin. On peut donc retenir que tout épisode de saignement doit être au moins exploré par un examen clinique au spéculum voire par l'utilisation de la colposcopie au moindre doute, les lésions préinvasives mais aussi invasives du col touchant des femmes jeunes dont environ 30 % sont en âge de procréer.

I.b. Les frottis positifs

En France, l'arrêté du 3 février 2010 relatif à la proposition de réalisation d'un frottis cervico-vaginal lors du premier examen prénatal stipule (article 1) qu'il s'adresse « à toutes les femmes enceintes et spécialement aux femmes qui ne bénéficient pas d'un suivi gynécologique régulier pendant la grossesse ». Il est réalisé par le médecin ou la sage-femme en charge du suivi de la grossesse. La femme est également informée de son droit d'accepter ou de refuser cet examen. Article 2 : « Le frottis cervico-utérin est pratiqué **lors du premier examen prénatal...** » [1].

Qu'il s'agisse de la technique conventionnelle ou de celle en phase liquide, aucune méthode n'a montré de supériorité pendant la grossesse. Le choix reste donc à la liberté du clinicien [2]. Le frottis en phase liquide a l'avantage, bien sûr, de pouvoir faire la recherche d'HPV si celui-ci s'avérait négatif.

I.c. Valeur de la cytologie chez la femme enceinte

On estime que le taux d'anomalies cytologiques durant la grossesse varie de 1 à 8 % selon les études pour un taux de lésions histologiques de 0,5 à 3 % [3-8]. Selon la littérature, l'efficacité de la cytologie est comparable pendant et en dehors de la grossesse, avec une concordance cyto-histologique variant de 58 à 86 % [9-11]. Le taux de sur-évaluations et de sous-évaluations des frottis est identique au taux de la population générale avec des chiffres respectifs de 24 et 20,5 % [9, 10]. Si le taux de faux négatifs ne semble pas être modifié par la grossesse, le taux de faux positifs serait sensiblement augmenté du fait de l'hyperplasie des couches basales mais cela reste assez exceptionnel [12, 13]. Le frottis garde donc une bonne sensibilité durant la grossesse avec des taux allant de 70 à 84 % [14] même si certains auteurs évoquent son manque de performance notamment par le manque de cellules endocervicales recueillies. En pratique, le frottis dans ce contexte reste un bon outil de dépistage [15].

I.c.1. Place du test HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale pendant la grossesse

Les informations disponibles dans les séries concernent le taux d'infections HPV à haut risque chez les femmes enceintes (avec ou sans cytologie anormale et parfois par comparaison à un groupe témoin de femmes non enceintes). Les résultats d'études [16] permettent de penser, sans preuve statistique absolue, que l'utilisation du test HPV dans le triage peut être identique chez la femme enceinte et chez la femme non enceinte ; plus exactement, il n'y a pas d'argument pour ne pas utiliser le test HPV de la même manière que chez la femme non enceinte.

I.c.2. Prise en charge des frottis anormaux

Selon les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de 2002, tout frottis anormal retrouvé chez une femme enceinte nécessite une exploration complémentaire par colposcopie [17]. Des biopsies dirigées seront pratiquées pour obtenir une meilleure concordance cyto-colpo-histologique.

La recommandation de réaliser une colposcopie même en cas de frottis non sévère (ASC-US, LSIL) repose sur un certain nombre de publications [5, 6, 18, 19] retrouvant parmi les frottis ASC-US 4 à 27 % de lésions histologiques de haut grade et de 1,1 à 2,2 % de cancers pendant la grossesse [5, 6, 18, 19]. Dans notre série personnelle du CHU d'Amiens, la mise en évidence de lésions de haut grade révélées

par un frottis ASC-US en cours de grossesse a concerné 11 % de ces frottis mais aucun cancer invasif n'a été révélé par un frottis de bas grade (L-SIL ou ASC-US) isolément.

Au total, la performance des frottis et l'incidence des lésions histologiques précancéreuses étant similaire chez la femme enceinte et non enceinte [21], le consensus actuel français est de référer toute patiente ayant une cytologie anormale pour un examen colposcopique.

II. TECHNIQUES ET DIFFICULTÉS DE LA COLPOSCOPIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'interprétation de l'image colposcopique est essentielle pendant la grossesse. Le choix du site de biopsie est important car une invasion non diagnostiquée pourrait avoir des conséquences dramatiques. En dehors de la grossesse, la conisation réalisée pour lésion de haut grade peut rattraper une erreur diagnostique initiale (invasion non suspectée lors de la colposcopie initiale) ; chez la femme enceinte, le report d'intervention (conisation dans le post-partum) ne permet pas ce rattrapage dans un délai acceptable. Le retard de la prise en charge d'une lésion invasive pendant une année est évidemment délétère. La responsabilité du colposcopiste (choix du site de la biopsie) s'avère donc majeure.

L'analyse colposcopique chez la femme enceinte utilise la même nomenclature que celle de la population générale, notamment en France, elle est établie par le Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV). Les trois temps sont donc réalisés : sans préparation, application d'acide acétique puis de Lugol.

Si l'imbibition gravidique facilite la mise en place du spéculum, la situation postérieure du col, l'hyperémie, l'hypertrophie des parois vaginales gênent son exposition. Il faut souvent disposer d'un spéculum à longue valve, d'un écarteur vaginal orthostatique et d'un écarteur de Bret. Ailleurs, un préservatif ouvert à son extrémité, placé sur un spéculum de Cusco, avant son introduction, peut limiter la protrusion des parois vaginales et rendre la visualisation du col possible. Ceci dit, l'augmentation du volume du col justifie souvent de nombreuses manipulations du spéculum et du colposcope pour permettre l'examen en totalité du col et des culs-de-sac vaginaux. Il est bien sûr important de pouvoir suivre la jonction squasmocylindrique dans sa totalité pour que l'interprétation de la colposcopie soit de bonne qualité. L'examen du col est très souvent gêné aussi par une glaire opaque, abondante et

adhérente. Le nettoyage du col se fait avec douceur, avec un coton imbibé de sérum, refoulant plutôt le bouchon muqueux que de tenter de s'en débarrasser. Le nettoyage doit être fait en douceur d'autant plus que le col fragile saigne facilement au contact rendant donc difficile voire impossible la suite des explorations. Un col volumineux ne peut être examiné que par secteur car il n'apparaît pas en entier dans le champ du colposcope. Lorsque la grossesse est avancée, la colposcopie est plus difficile et doit être en même temps rapide, en particulier en deuxième partie de grossesse pour éviter l'effet poseiro lié au décubitus dorsal.

Pour comprendre les modifications des images colposcopiques, il faut connaître les modifications histologiques du col grévise Ces modifications sont sous la dépendance des sécrétions hormonales induites par la grossesse. D'une façon schématique, les estrogènes modifient les composantes du stroma et augmentent l'activité de l'épithélium malpighien, la progestérone inhibe la maturation cellulaire des cellules malpighiennes et augmente la charge sécrétoire des cellules glandulaires. Au niveau du col, le stroma comporte 90 % de tissu conjonctif et 10 % seulement de fibres musculaires lisses.

II.a. Deux modifications essentielles sont à préciser : la vascularisation du col et décidualisation

II.a.1. Modification de la vascularisation du col

En dehors de la grossesse, l'endocol est vascularisé par les branches cervicales de l'artère utérine et les branches terminales disposées en un réseau de capillaires se dirigeant obliquement vers la jonction squamo-cylindrique. L'exocol est irrigué par les branches terminales de l'artère vaginale longue qui se déploie en un réseau vasculaire sous-épithélial comportant de nombreuses anses capillaires. Au cours de la grossesse, les modifications vasculaires sont précoces, elles augmentent avec l'âge de la grossesse et sont caractérisées par l'augmentation importante du volume et du nombre des vaisseaux et des capillaires. Ces modifications sont en rapport avec l'augmentation du débit de l'artère utérine. L'hyperhémie se traduit par une congestion. Dans le même temps, l'hypertrophie vasculaire entraîne une transsudation séreuse et une extravasation qui sont responsables de l'œdème permanent du chorion et de l'augmentation du volume du col pendant la grossesse. Dans le stroma, on peut noter, de façon plus irrégulière, une infiltration leucocytaire entraînant une réaction inflammatoire.

II.a.2. La décidualisation

Ce phénomène important pour l'implantation de l'œuf aboutit à partir d'un endomètre préparé par les hormones sexuelles à sa transformation en caduque. Ce processus, en principe, localisé au corps utérin peut, dans 10 à 40 % des grossesses, s'étendre et intéresser le col au niveau du stroma et de l'épithélium de revêtement. Dans le tissu conjonctif, les cellules du chorion (fibrocytes) deviennent volumineuses, ovoïdes et jointives. Au niveau de l'épithélium glandulaire, on observe une hypertrophie avec accroissement du nombre de glandes et une augmentation de leur volume. Au niveau de l'épithélium malpighien, on observe une augmentation globale de son épaisseur par augmentation des couches cellulaires superficielles qui desquament sous forme de cellules naviculaires caractéristiques de l'état gravidique. L'hyperactivité basale en général modeste est caractérisée par l'augmentation du nombre des mitoses et la présence de cellules peu différenciées jusqu'au niveau des couches intermédiaires.

Ces modifications prennent le nom de déciduose sous-glandulaire et de déciduose malpighienne.

II.b. Les aspects colposcopiques du col gravide

L'hypervascularisation du stroma explique la visualisation de nombreux vaisseaux et l'aspect volontiers inflammatoire et violacé du col. La décidualisation explique l'apparition d'aspects particuliers et est spécifique à la grossesse. Les modifications de l'épithélium glandulaire ajoutées aux modifications stromales expliquent l'aspect floride, polypoïde de l'ectropion et de l'hypersécrétion muqueuse. La jonction squamo-cylindrique et les zones de transformation typique ou atypique sont déplacées et modifiées selon l'influence de phénomènes mécaniques parallèles.

On peut distinguer deux types de col de grossesse :

- **le petit col**, conique, assez ferme, peu différent du col gravide, subissant tardivement les modifications gravidiques ; il se rencontre souvent chez les primigestes. Le plus souvent il prend un aspect violacé, hypervascularisé, œdématisé, affectant tout le museau de tanche. L'orifice cervical externe s'entrouvre facilement et encore plus lorsqu'on écarte les valves du spéculum. L'examen colposcopique de ces cols ne montre rien de particulier, la réaction au Lugol est souvent un peu plus foncée ;
- **le gros col** qui reçoit de plein fouet les stimulations hormonales ; il augmente de volume, se ramollit et son orifice externe s'ouvre.

Aspects particuliers

- **L'hypervascularisation** : elle peut entraîner la formation de véritables varices déjà annoncée en général par l'existence de varice vulvaire ou vaginale. L'hypertrophie glandulaire kystique est due à l'apparition précoce de kyste de Naboth, à contenu muqueux, sébacé. L'aspect peut être diffus à tout l'exocol souvent accompagné d'orifices glandulaires ouverts, hyper-sécrétants.
- **La décidualose** : la fréquence de la décidualose est probablement sous-estimée car les séries de colposcopie faites au cours de la grossesse sont rares et seules sont diagnostiquées les décidualoses qui apparaissent au cours des colposcopies pratiquées pour métrorragies ou toute autre indication. La décidualose intéresserait 10 à 40 % des cols gravides et se présente sous différents aspects :
 - **décidualose sous-malpighienne** : les foyers de décidualose peuvent être uniques mais sont le plus souvent nombreux, de taille variable, localisés ou étendus à tout le col, parfois très éloignés de l'orifice cervical externe en bordure des culs-de-sac vaginaux. Nés au sein du chorion, ils gagnent la surface, amincissent ou détruisent l'épithélium. Selon leur profondeur, ils donnent des aspects colposcopiques différents. La forme plane ou légèrement surélevée, sans préparation, c'est une tache rouge parfois d'un blanc trouble dont les bords, après application d'acide acétique, laissent apparaître un liseré blanc intense. Le Lugol est négatif, à contours flous. La forme nodulaire ou tumorale fournit des aspects parfois difficiles à identifier par un œil non entraîné. Les caractères multiples bien circonscrits et surtout la réaction acidophile intense, givrée, permettent le diagnostic. Le Lugol est négatif. La forme ulcérée saigne facilement, spontanément, lors des rapports ou au toucher vaginal mais jamais de façon importante. Les bords de l'ulcération sont irréguliers, le fond est net et l'acide acétique entraîne là encore un aspect givré caractéristique. L'iode est négatif à bords flous. Le diagnostic avec la transformation atypique de grade 2 est difficile et ne nécessite que rarement une biopsie ;
 - **décidualisation sous-glandulaire** : elle intéresse le chorion de l'épithélium glandulaire, entraîne une réaction blanche, intense, inhabituelle de l'extrémité des papilles d'une ectopie cylindrique, plus longtemps que la discrète réaction blanchâtre des papilles non décidualisées. La décidualisation

peut intéresser un polype accouché par le col, avec un aspect blanc qui devient encore plus intense, nacré après application d'acide acétique.

Quel que soit son aspect, la déciduose ne nécessite aucun traitement. Elle disparaît complètement après l'accouchement mais peut réapparaître lors des grossesses suivantes.

II.c. Aspects de transformation épithéliale au cours de la grossesse

L'ectropion peut être modifié par une réaction déciduale, une hyperplasie basale, une macération. Ces modifications peuvent lui donner parfois l'aspect inquiétant d'une transformation atypique.

Transformation atypique de grade 1 (TAG1) : œdème et congestion modifient les contours externes et entraînent l'apparition de plages congestives, ce pendant qu'une hyperplasie basale et une action déciduale accentuent la réaction acidophile. La limite interne de transformation atypique repousse, en général, en périphérie les modifications morphologiques cervicales en particulier l'éversion mécanique de la muqueuse glandulaire et la TAG 1 apparaît séparée de l'orifice externe par une plage plus importante de tissu cylindrique rendant ses limites possiblement plus faciles à explorer. L'examen quelques mois après l'accouchement montre un retour à la morphologie normale.

Transformation atypique de grade 2 (TAG2) : l'éversion du col sous influence hormonale de la grossesse fait bénéficier au colposcopiste de conditions possiblement idéales jusqu'à 20 semaines en exposant mieux la zone de jonction [6]. Notre série de colposcopies réalisées au premier trimestre objectivait une jonction inaccessible dans seulement 8,6 % des cas.

Le tableau de TAG2 est beaucoup plus accentué, la réaction acidophile est plus intense, plus précoce, plus étendue. Cependant sont également visibles les phénomènes d'œdème, de macération, et il est habituel qu'au sein de la zone acidophile les orifices glandulaires apparaissent d'un diamètre plus important. Les images colposcopiques de TAG2 peuvent correspondre à des aspects inflammatoires mais aussi le plus souvent à des lésions histologiques de haut grade voire à un cancer micro-invasif.

Au total, le col peut pendre des aspects inquiétants. Il convient de connaître les modifications physiologiques pour ne pas entreprendre

des investigations intempestives et inutiles. Il existe certaines modifications d'état antérieur (ectropion préexistant) ou des transformations typiques ou atypiques, d'autres sont aggravées par l'état gravidique comme la déciduose. La colposcopie en cours de grossesse exige donc une grande expérience. Néanmoins la pertinence de la colposcopie pendant la grossesse est globalement correcte. L'étude de Baldauf note les performances suivantes : concordance 72,6 %, surestimation 17,6 %, sous-estimation 9,8 %. La concordance entre le diagnostic histologique obtenu par la biopsie et le diagnostic final est totale dans 83,7 % des cas et 95,9 % des cas à un degré près [21]. Dans notre série personnelle, la concordance a été calculée à 95,2 % des cas et à 99 % à un degré près sur les cent derniers dossiers [22].

III. PRÉLÈVEMENTS BIOPSIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La réalisation de biopsies face à un tableau colposcopique évoquant une lésion histologique de haut grade est indiquée en France mais discutée dans d'autres pays. En effet, le seul objectif de la colposcopie est de ne pas manquer une lésion invasive. Les aspects évoquant une simple lésion histologique de haut grade ne rentrent donc pas dans ce cas de figure. Par ailleurs, l'excès d'un saignement entraîné par cette biopsie, chez la femme enceinte, lié à l'hyperhémie du col, peut mettre en difficulté certains praticiens notamment en cabinet de ville. Ceci explique ces deux points, à savoir absence de traitement d'une lésion précancéreuse en cours de grossesse et risque d'un saignement difficilement contrôlable divisent les attitudes vis-à-vis des biopsies chez la femme enceinte. On ajoutera que dans le cas de suspicion de micro-invasion voire d'invasion, la biopsie ne permettant pas toujours d'apporter le diagnostic, d'autres examens avec exérèse plus étendue pourraient être plus indiqués qu'une simple biopsie.

Quoi qu'il en soit, si une biopsie est faite en cours de grossesse, il faut des pinces extrêmement bien aiguisées de manière à avoir une section franche et ne pas arracher le tissu cervical. Par ailleurs, il est recommandé de réaliser les biopsies lors du premier trimestre, les saignements étant considérablement moins importants qu'en deuxième partie de grossesse. On se contentera le plus souvent d'une ou deux biopsies pour limiter ce risque hémorragique. Il existe, par ailleurs, un consensus concernant la contre-indication d'un curetage endocervical

chez la femme enceinte. En cas d'hémorragie lors de la biopsie, la technique la meilleure et suffisante semble être un tamponnement prolongé à l'aide de compresses ou de mèches, ce qui amène dans l'immense majorité des cas à l'arrêt du saignement.

IV. DISCUSSION

IV.a. Indications de la colposcopie chez la femme enceinte

– Les métrorragies signes d'appel d'examen colposcopique : la fréquence des métrorragies est importante en début de grossesse (environ 20 %) et il n'est pas envisageable ni souhaitable de réaliser une colposcopie dans tous les cas. En revanche, l'examen au spéculum doit être recommandé avant de conclure trop vite à une cause obstétricale et la colposcopie réalisée si le col a un aspect suspect. Il faut se souvenir que sur les 3 000 cancers invasifs par an en France, un peu moins de 200 vont être rencontrés chez des femmes enceintes. Cet élément ne doit donc être jamais négligé et doit faire l'objet d'une attention toute particulière chez la femme enceinte. La déçiduose peut être aussi à l'origine de métrorragies qui sont le plus souvent de sang rouge et peu abondantes. Les aspects colposcopiques de la déçiduose, parfois trompeurs, peuvent amener à des biopsies par excès [23].

– Poser l'indication des colposcopies c'est déjà se poser la question de la population à qui faire le frottis en cours de grossesse. Le texte concernant la proposition de réaliser un frottis cervico-vaginal chez la femme enceinte n'est pas très clair puisqu'il n'y est pas précisé à partir de quel âge maternel ce test devait être proposé, ni le délai par rapport au frottis précédent. Si l'on se réfère aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) [17], il semble légitime de ne pas débiter le dépistage avant 25 ans et de ne le réaliser que si le précédent date de plus de deux ans. Par ailleurs, il est important de ne proposer un frottis qu'au premier trimestre, comme cela est bien précisé dans l'arrêté de janvier 2010. Le premier trimestre étant passé, il vaut mieux proposer le prélèvement dans le post-partum. Aucune information n'est apportée par la littérature pour l'utilisation du test HPV chez la femme enceinte dans le triage des frottis ASC-US notamment. Rien ne contre-indique son utilisation pendant la grossesse mais sa performance étant limitée dans le triage avant 30 ans, il n'est pas souhaitable de le proposer dans cette tranche d'âge.

Faut-il faire une colposcopie à tous les frottis positifs ? « La colposcopie est-elle nécessaire ? » : cette question est déjà posée par Weta [24] en 2009 et reste probablement toujours d'actualité. S'il n'y a pas de discussion sur l'attitude face au frottis HSIL, ASC-H et AGC, l'attitude est discutée pour les frottis ASC-US et LSIL. Pour l'illustrer, en 2006, l'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) a précisé que les frottis ASC-US et LSIL retrouvés pendant la grossesse pouvaient être explorés dans le post-partum. En effet, si le taux de CIN est identique dans la population de femmes enceintes ou non enceintes, l'observation des lésions pendant la grossesse a permis d'observer un taux de régression de 50 % pour une aggravation à un degré près de 14 % [7]. Les lésions régressives étant le plus souvent associées à des frottis de bas grade, les recommandations proposent de différer l'exploration de ces frottis de bas grade dans le post-partum [25]. Sans doute peut-on proposer une adaptation en modulant selon l'histoire de la patiente ; une patiente de 30 ans bien suivie pourrait bénéficier d'une colposcopie dans le post-partum si le frottis est LSIL ou ASC-US pendant la grossesse ; en revanche, une patiente de 40 ans, ayant un suivi aléatoire voire pas de suivi, devrait pouvoir bénéficier de cet examen pendant la grossesse. Fauci [25] a étudié l'impact des différentes stratégies d'explorer les frottis pendant la grossesse. Avant 2006, tous les ASC-US étaient référés, depuis 2006, les frottis ne sont pas adressés pour examen colposcopique pendant la grossesse mais dans le post-partum. D'un côté pratique, ce groupe (ASC-US) représentait 29,6 % des indications de colposcopie pendant la grossesse avant 2006 et seulement 8,9 % après 2006. Dans la première période, l'ASC-US a mené au diagnostic de CIN+ dans 10,9 % des cas et ce taux est monté à 22 % après 2006. Les auteurs concluent que les modifications des recommandations ont permis de mieux sélectionner les patientes ayant un frottis ASC-US en cours de grossesse et qui justifient une colposcopie. L'âge, l'histoire personnelle, les habitudes de vie, l'histoire cytologique des patientes permettraient de mieux les sélectionner. Les nouvelles recommandations permettant de différer l'examen dans le post-partum et donc de faciliter le travail du colposcopiste n'ont pas altéré les résultats du dépistage. Dans cette série, aucune augmentation de l'incidence du cancer ou de CIN2+ n'y a été observée. Ceci est lié au fait que le professionnel adresse pour examen colposcopique une population mieux ciblée.

Même si la colposcopie pendant la grossesse est difficile, l'impression colposcopique semble pourtant satisfaisante avec une bonne corrélation entre le diagnostic pendant la grossesse et le diagnostic dans le post-partum. Sur 667 patientes ayant un diagnostic de lésion de

haut grade en cours de grossesse, un seul cas de lésion invasive fut mis en évidence [6, 8]. Dans notre série, sur 133 diagnostics de lésion histologique de haut grade pendant la grossesse, un seul cas s'est révélé à un stade invasif (Ia1 dans le post-partum). Il est difficile de dire si ce sont des cas d'invasion non diagnostiqués pendant la grossesse ou s'il s'agit de l'évolution d'une lésion préinvasive pendant la grossesse.

IV.b. Place de la biopsie chez la femme

De nombreuses études ont établi l'innocuité de la biopsie chez la femme enceinte [25]. Pourtant dans nombre de pays, la biopsie n'est pas réalisée quand une lésion histologique de bas grade ou de haut grade est évoquée par le duo frottis-colposcopie. La biopsie n'est réalisée que s'il y a un doute sur le caractère invasif de la lésion [26, 27]. En France, il est habituel de proposer une biopsie quand la colposcopie évoque une lésion histologique de haut grade, plutôt dans l'objectif de confirmer son impression colposcopique que pour ne pas manquer un cancer invasif. Lorsque la jonction n'est pas parfaitement visualisée, la biopsie tente de faire le prélèvement en endocervical pour atteindre la lésion la plus sévère. Face à un tableau colposcopique sévère (TAG2c) ou d'anomalies vasculaires suspectes ou d'ulcérations, la biopsie est indispensable en se souvenant que l'invasion peut débiter à distance de la ligne de jonction.

Lorsque l'on suspecte une micro-invasion, les biopsies peuvent ne pas avoir porté sur le site le plus sévère ou être insuffisantes et des biopsies multiples peuvent être à l'origine de saignements parfois importants [28]. On peut alors se poser la question d'utiliser une anse pour faire une large biopsie plutôt que faire des biopsies à la pince (il s'agit d'un avis personnel des auteurs sans recommandations nationales ou européennes) [29] pouvant se révéler insuffisantes au diagnostic final. Quoi qu'il en soit, la décision et l'indication du choix du site de biopsie et du matériel utilisé doivent être prises par un colposcopiste expérimenté et avec une réflexion sur l'objectif de la biopsie. Les attitudes sont donc variées, l'ASCCP recommande de faire des biopsies seulement s'il existe une suspicion de lésion histologique de haut grade ou une suspicion de cancer. Le consensus européen suggère de différer les biopsies dans le post-partum, s'il n'y a pas de suspicion d'invasion. En France, il est habituel de réaliser une biopsie dans les zones les plus sévères du tableau colposcopique pour confirmer le diagnostic par la colposcopie, même si le traitement des lésions de haut grade est toujours différé dans le post-partum.

Face à une lésion de haut grade diagnostiquée au premier trimestre, il est recommandé en France de refaire un examen complet au septième mois. À noter que s'il n'y a pas d'élément faisant suspecter une invasion à ce terme, aucune nouvelle biopsie n'est recommandée.

L'attitude face à des frottis AGC est très mal documentée. Certes la colposcopie s'impose mais faut-il faire une biopsie sur un frottis évoquant un adénocarcinome *in situ* ? C'est l'attitude française mais les sociétés européennes ou américaines n'ont pas clairement statué sur l'attitude à adopter dans cette situation [28].

CONCLUSION

L'examen prénatal constitue un moment privilégié d'information et de sensibilisation des femmes à l'intérêt d'un dépistage par frottis cervico-utérin. Face à un frottis positif, l'objectif principal de la colposcopie chez la femme enceinte est d'éliminer une lésion invasive qui devrait être prise en charge pendant la grossesse. Dans toutes les autres situations, le traitement des lésions histologiques de haut grade sera différé dans le post-partum. Seuls les colposcopistes expérimentés ayant l'habitude des modifications physiologiques du col pendant la grossesse devraient réaliser ces colposcopies. Lorsqu'il existe un doute sur une invasion, une biopsie large avec une anse pourrait être préférée à plusieurs biopsies à la pince.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Bibliographie

- [1] Légifrance en ligne. Arrêté du 3 février 2010 relatif à la proposition de réalisation d'un frottis cervico-utérin lors du premier examen prénatal. Article L2122-1-2. consulté le 12 novembre 2012. Mis à jour le 12 février 2010. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr>.
- [2] Kruger J, Dunton CJ, Sewell C & Cardonick E. Randomized Pilot Study Comparing Rates of Endocervical Cell Recovery between Conventional Pap Smears and Liquid-Based Cytology in a Pregnant Population. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7:101-103.
- [3] Yoonessi M, Wieckowska W, Mariniello D & Antkowiak J. Cervical intra-epithelial neoplasia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1982;20:111-118.
- [4] Hellberg D, Axelsson O, Gad A & Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66:195-199.
- [5] Kaminski PF, Lyon DS, Sorosky JJ, Wheelock JB & Podczaski ES. Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1992;9:340-343.
- [6] Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML & Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol.* 1993;81:915-918.
- [7] Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M *et al.* Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 2004; 102:228-232.
- [8] Benedet JL, Selke PA & Nickerson KG. Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:932-937.
- [9] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J & Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:31-36.
- [10] HAS - Haute Autorité de santé en ligne : Haute Autorité de santé consulté le 10 novembre 2012 Conduite à tenir devant un frottis anormal. Actualisation 2002. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
- [11] Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H *et al.* Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta Cytol.* 1991;35:100-104.
- [12] Dargent D, Laffargue F, Chapparo JC. Dysplasies sévères, cancers *in situ* et micro-invasifs chez la femme enceinte. *Gynécologie.* 1984;35:131-6.
- [13] Boulanger JC, Camier B. Dysplasies légères et modérées au cours de la grossesse. *Gynécologie.* 1984;35:124-30.
- [14] Hunter MI, Monk BJ & Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 99:3-9.
- [15] Douvier S, Filipuzzi L & Sagot P. Prise en charge d'une néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus en cours de grossesse. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;31:851-855.
- [16] Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL & Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *Journal of medical virology* 2002;67(4):583-588.
- [17] HAS - Haute autorité de santé en ligne : Haute autorité de santé consulté le 10 novembre 2012. Conduite à tenir devant un frottis anormal. Actualisation 2002. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
- [18] Palle C, Bangsboell S & Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:306-310.
- [19] Broderick D, Matityahu D, Dudhbbhai M & Alter S. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smears in pregnancy. *J Low Genit Tract Dis.* 2002;6:116-119.
- [20] Chen X, Bian X, Lang J *et al.* Papanicolaou test in pregnancy. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2000;22:174-6.
- [21] Mark I, Hunter, Bradley J, Mount, Krishnaus S, Tewari. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1 : Screening and management of pre invasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008:3-9.
- [22] Impact du dépistage du cancer du col de l'utérus pendant la grossesse. Enjeux du diagnostic et de la prise en charge des lésions précancéreuses.

À partir d'une étude observationnelle sur 20 ans au CHU d'Amiens. Thèse M. Lombart 30/04/2013.

[22] Van Diepen DA, Hellebrekers B, van Haaften AM, Natté R. Cervical decidualis imitating dysplasia. *BMJ Case Rep.* 2015 Sep 22.

[23] Fauci MJ, Schneider KE, Withworth J. M, Subramaniam A, Erickson B.K, Kim K, Hugh W. K. Referral patterns and incidence of cervical intraepithelial neoplasia in adolescent and pregnant patients : the impact of the 2006 guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2011 Apr 15(2):124-127.

[24] Wetta, LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK, Straughn Jr JM. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy : is colposcopy necessary? *Journal of lower genital tract disease.* 2009;13(3)/182-185.

[25] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J. Bénéfices et risques de la biopsie cervicale durant la grossesse. *J Lower Genital Tract Dis.* 1997;1:214-220.

[26] Luesley D, Leeson S. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2nd ed. Sheffield. NHS cancer screening Programmes : 2010.

[27] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, *et al.* European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16.

[28] Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances : pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:653-65.

[29] Owens G, Kitchener H. Premalignant disease in the genital in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;33:33-43.

Colposcopie et traitement

X. CARCOPINO^{1,2} *, L. BOUBLI^{1,2}
(Marseille)

Mots clés : colposcopie, traitement, lésion intraépithéliale, résection à l'anse, morbidité

INTRODUCTION

Examen de référence pour le diagnostic des lésions intraépithéliales (LIE) du col utérin, la colposcopie n'est pourtant pas limitée à cela. Si elle est effectivement indiquée pour l'exploration d'un frottis pathologique ou après un test HPV réalisé pour le triage d'un frottis ASCUS, la colposcopie est aussi un outil incontournable pour décider d'une indication thérapeutique éventuelle, mais également pour guider

1. Hôpital Nord - Assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM) - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely - 13915 Marseille cedex 20 - France
2. Université d'Aix-Marseille Université (AMU) - Faculté de médecine - 27 boulevard Jean Moulin - 13385 Marseille cedex 05 - France

* Correspondance : xcarco@free.fr

le geste thérapeutique quand celui-ci est indiqué. La décision du traitement ne se limite effectivement pas au résultat de l'analyse histologique d'une biopsie cervicale réalisée à l'occasion d'une colposcopie. Cette décision dépend également des données de l'examen colposcopique, et plus particulièrement de la position exacte de la jonction pavimento-cylindrique (JPC), de la localisation et des dimensions de la lésion identifiée, mais aussi de l'impression colposcopique, et plus particulièrement de la présence d'éventuels signes de gravité pouvant faire suspecter une invasion débutante méconnue par la biopsie [1]. En plus d'être un outil incontournable du diagnostic, la colposcopie permet donc également de mieux sélectionner les patientes devant bénéficier d'une prise en charge et d'éviter les traitements inutiles, tout particulièrement chez des femmes jeunes dont on souhaite préserver l'avenir obstétrical. Une fois l'indication posée, elle pourra également aider à décider du type de traitement à réaliser et à guider celui-ci afin d'en garantir l'efficacité optimale tout en limitant la morbidité.

I. LA COLPOSCOPIE COMME OUTIL DE LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE ET DU CHOIX DE LA MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE

Plus qu'un simple outil de l'appréciation de la gravité lésionnelle histologique, la colposcopie est aussi l'outil privilégié de la caractérisation précise de la lésion et du choix de la stratégie thérapeutique. Ainsi, plutôt que de n'utiliser que l'impression colposcopique ou le résultat de l'analyse histologique d'une biopsie cervicale dirigée, la décision thérapeutique doit être prise à partir d'une évaluation globale du risque de méconnaître une lésion invasive. Les données récentes de la littérature nous permettent de définir des paramètres complémentaires de l'impression colposcopique pour évaluer au mieux ce risque. Ces paramètres sont :

- la position de la limite interne de la zone de transformation (JPC) ;
- la taille de la lésion cervicale ;
- l'âge de la patiente ;
- la concordance des résultats cytologiques (frottis) et histologiques (biopsie cervicale).

La position de la JPC influence directement les performances de la colposcopie. Celle-ci sera d'autant plus performante que la JPC est entièrement exocervicale et donc entièrement et aisément visible (type 1). Une jonction non entièrement visible (type 3) rend la colposcopie insatisfaisante et ne permet pas d'affirmer l'absence de lésion invasive. La taille (ou surface) de la lésion est également un facteur essentiel. Une lésion étendue doit faire craindre le risque de sous-évaluation diagnostique initiale et les performances de la biopsie varient avec la taille de la lésion cervicale [2]. La valeur diagnostique de la biopsie est ainsi plus souvent prise en défaut pour des lésions de grande taille [2]. Le risque de cancer invasif varie également en fonction de l'âge des patientes [3]. Si l'incidence maximale des LIEHG est observée vers 30 ans, celle du cancer du col est plus tardive (environ 48 ans). Alors que les lésions de type LIEHG sont relativement fréquentes avant 30 ans, le cancer du col de la femme jeune reste exceptionnel dans cette tranche d'âge [4, 5]. Enfin, la sévérité des anomalies cytologiques et la concordance des résultats de la cytologie et de l'histologie d'une biopsie cervicale est le dernier élément incontournable de l'évaluation de ces patientes. À titre d'exemple, le risque d'avoir une CIN2+ sur l'analyse de la pièce de conisation pour les patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie est 2,8 fois plus important pour les patientes ayant un FCU de haut grade que pour un FCU de bas grade [6].

Rappelons que pour les lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG), la régression spontanée de la lésion s'observe dans 60 à 80 % des cas [7]. Si la lésion va persister dans près d'un tiers des cas, le risque de progression vers un LIEHG est beaucoup plus faible (2-12 %) [7] et le risque de cancer infiltrant du col de l'utérus est exceptionnel (0,15-0,26 %) et s'étale sur une dizaine d'années. De plus, les LIEBG sont fréquentes pour la jeune femme de moins de 30 ans chez laquelle un traitement d'exérèse peut avoir des conséquences obstétricales dramatiques. Pour ces raisons, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) recommande l'abstention thérapeutique pour ces patientes [8]. Un traitement ne sera indiqué que pour une lésion persistant au moins 18 mois, et dans ce cas une destruction au laser pourra être envisagée. Le diagnostic d'une LIEBG imposera donc la mise en place d'un suivi régulier.

La colposcopie apporte donc des éléments essentiels à la décision thérapeutique et au choix de la méthode à utiliser. La mise en évidence d'une LIEHG imposera classiquement la réalisation d'une RAD. Celle-ci sera formellement indiquée si la patiente a plus de 30 ans, si la jonction n'est pas bien visualisée, si la lésion est de grande taille, ou

bien évidemment s'il existe des signes de gravité à la colposcopie faisant craindre une possible lésion micro-invasive méconnue par la biopsie [1]. À l'inverse, une abstention thérapeutique peut être envisagée chez une femme jeune (moins de 30 ans), avec une jonction facilement et entièrement vue, ayant une lésion de petite taille et sans aucun critère de gravité à la colposcopie, surtout si cette lésion a été découverte après un frottis de bas grade ou un frottis ASCUS. On retiendra que dans cette situation la vaporisation laser d'une LIEHG peut s'envisager, puisque le risque de méconnaître une lésion invasive est quasiment nul, permettant de se passer de l'examen histologique de la portion de col traitée.

II. DIFFÉRENTS TRAITEMENTS

En permettant le diagnostic et le traitement des lésions intra-épithéliales de haut grade du col utérin (LIEHG), les programmes de dépistage basés sur l'utilisation du frottis cervico-utérin mis en place dans les années 80 dans la plupart des pays développés ont permis la réduction massive de l'incidence du cancer du col [9-11]. Différentes techniques existent pour le traitement des lésions intraépithéliales. Elles peuvent être traitées par conisation à la lame froide ou au laser, ou par résection à l'anse diathermique (RAD). L'alternative est la réalisation d'un traitement destructeur : la vaporisation au laser ou la cryothérapie. Parce qu'aucune de ces techniques n'a fait la preuve d'une efficacité thérapeutique significativement supérieure en termes de risque de récurrence, et ce quelle que soit la sévérité de la CIN traitée [12, 13], le choix d'une méthode thérapeutique ne repose pas sur son efficacité thérapeutique mais sur d'autres paramètres. En particulier, ce choix dépend essentiellement du risque de complications obstétricales et néonatales qui en découlent.

III. MORBIDITÉ DES TRAITEMENTS ACTUELS

Lorsque nous prenons en charge une CIN, ce n'est pas un cancer que nous traitons, mais un risque pour une patiente de développer éventuellement un jour un cancer. Avec une tendance actuelle à

retarder l'âge de la première grossesse, une proportion significative de femmes concevant aux alentours de la quarantaine et la réalisation chaque année en France d'environ 25 000 traitements d'exérèse, la morbidité obstétricale et néonatale des différentes méthodes thérapeutiques des lésions intraépithéliales du col utérin représente un réel enjeu de santé publique [14]. Il est maintenant reconnu que si les traitements destructeurs n'exposent pas à un risque significativement accru de morbidité obstétricale, les patientes ayant eu une exérèse chirurgicale cervicale pour le traitement d'une LIÉ sont exposées à un risque significativement plus élevé d'accouchement prématuré [15, 16]. De plus, à la différence de la vaporisation au laser et de la cryothérapie, il a été démontré que la conisation à la lame froide augmente la mortalité périnatale et les autres complications néonatales sévères [17]. Même si la RAD semble exposer à un risque de complications obstétricales et néonatales moins important que les autres techniques d'exérèse, elle ne peut pas être considérée comme étant sans aucun danger pour l'avenir néonatal et obstétrical des patientes. En particulier, plus que de la technique elle-même, la morbidité obstétricale secondaire au traitement des lésions intraépithéliales du col utérin dépend essentiellement des dimensions de tissu cervical réséqué ou détruit. Ainsi, le risque d'accouchement prématuré semble n'être significativement augmenté que lorsque la profondeur de la résection dépasse 10 mm [15]. Ce risque augmenterait significativement avec chaque millimètre supplémentaire réséqué [18]. Mais plus que la profondeur de la pièce d'exérèse, des données récentes suggèrent que c'est le volume global réséqué qui serait l'élément clé du risque obstétrical [19, 20]. Ainsi, le risque d'accouchement prématuré serait significativement augmenté en cas de volume réséqué important, avec des volumes seuils pour ce risque malheureusement discordants dans la littérature. Ce risque serait significativement augmenté pour un volume de la pièce opératoire excédant 6 ml [20] selon une première étude rétrospective, alors qu'une autre étude rétrospective fixait ce seuil à 2,65 ml [21]. Un tel phénomène peut être en partie expliqué par l'impact de l'exérèse sur les modifications anatomiques du col utérin. La RAD se traduit effectivement par une diminution significative de la longueur utérine, mais aussi du volume cervical et du volume utérin global [19] et les modifications morphologiques cervicales semblent être essentiellement déterminées par la proportion de volume cervical réséqué [19, 22].

IV. L'UTILISATION SYSTÉMATIQUE DE LA COLPOSCOPIE POUR OPTIMISER LES TRAITEMENTS

En contrepartie, lors de la réalisation d'une exérèse pour une LIEHG, le statut des marges de résection est un élément clé du succès thérapeutique. Si en l'absence d'une lésion micro-infiltrante elle n'impose pas une reprise chirurgicale, une résection en marges non saines expose les patientes à un risque significativement plus élevé de récurrence post-thérapeutique [23-26]. Ainsi, lors de l'exérèse d'une LIEHG, tous les efforts doivent être mis en œuvre pour réduire les dimensions de la pièce opératoire afin d'en limiter l'impact obstétrical futur, sans pour autant compromettre la qualité de la résection et le statut des marges. Il est pour cette raison communément admis que les traitements d'exérèse des LIEHG devraient systématiquement être réalisés sous contrôle colposcopique direct (Figure 1) [27-29]. En permettant de précisément caractériser la lésion, la colposcopie semble effectivement être l'outil indispensable à l'optimisation d'une exérèse en termes de dimensions et de marges. Elle permet tout simplement de visualiser la lésion à détruire ou à retirer pour ne permettre de ne détruire/retirer que celle-ci et faire donc un geste « sur mesure » (Figure 2). Dans une étude récente comparant des traitements d'exérèse ayant été réalisés sous contrôle colposcopique direct avec ceux ayant été réalisés sous contrôle visuel immédiatement après une colposcopie, et ceux uniquement guidés par le compte rendu de la colposcopie réalisée au préalable, l'utilisation de la vision colposcopique directe permettait une probabilité significativement plus importante d'obtenir à la fois des marges saines et une résection de moins de 10 mm de profondeur [30]. Même si les résultats de cette étude sont très en faveur de l'utilisation systématique de la vision colposcopique directe pour guider un geste d'exérèse pour le traitement d'une CIN, cette étude souffre de limitations méthodologiques, en particulier du fait qu'elle incluait à la fois des conisations chirurgicales et des résections à l'anse, mais aussi du fait du petit nombre de patientes ayant bénéficié d'une conisation sous contrôle colposcopique direct ($n = 43$). Les données de cette étude ont été récemment reprises et enrichies de nouveaux cas, en ne prenant en compte cette fois-ci que les exérèses ayant été réalisées par RAD [31]. Le bénéfice de la vision colposcopique directe apparaît comme étant encore plus flagrant. Ainsi, elle permet l'obtention significativement plus fréquente de marges saines. Elle permet également aussi d'obtenir significativement plus fréquemment la combinaison de marges saines et d'une résection de moins de 10 mm de profondeur.

Figure 1 - Exemple de résection à l'anse d'une lésion intraépithéliale de haut grade optimisée par guidage colposcopique direct

1A : examen sans préparation du col utérin.

1B : temps essentiel du guidage colposcopique, après application d'acide acétique, visualisation d'une zone de transformation anormale de type 2 (limite interne partiellement endocervicale mais restant accessible à la vue). Ce temps permet d'adapter la profondeur et les limites du geste d'exérèse aux caractéristiques de la lésion.

1C : l'application de lugol confirme les données de l'examen après acide acétique et permet de préciser les limites externes de la lésion. Attention, ce temps ne permet pas de préciser les limites endocervicales de la lésion.

1D : la résection à l'anse est réalisée en section, d'un seul mouvement latéral.

1E : le geste hémostatique sera limité afin d'éviter le risque de colposcopie insatisfaisante ultérieure par sténose de l'orifice cervical externe.

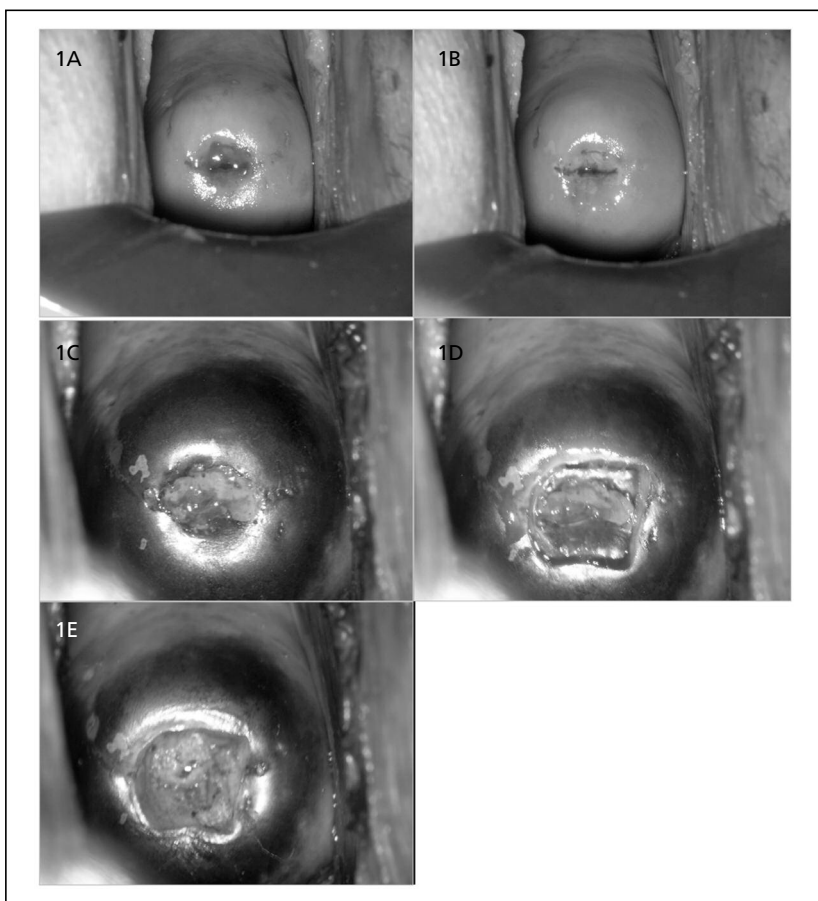
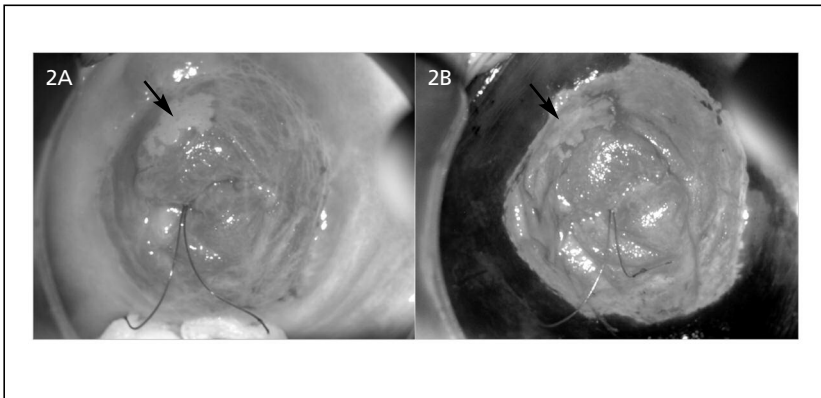


Figure 2 - Exemple d'un des intérêts du guidage colposcopique de la résection à l'anse

Ici, la lésion intraépithéliale de haut grade (CIN3) est limitée à un quadrant et est située à distance de l'orifice externe du col utérin. Une résection faite à l'aveugle risquerait de laisser la majorité de la lésion en place, ou pire de ne pas retrouver de lésion et conclure à une conisation « blanche » du fait d'un geste trop centré sur le canal cervical.

2A : examen après application d'acide acétique. On visualise une zone acidophile épaisse à distance de l'orifice externe (zone de transformation anormale de type 1) localisée à un seul quadrant (flèche).

2B : après application de lugol, cette zone devient nettement iodo-négative, d'aspect « jaune paille » (flèche).



En analyse multivariée, qu'elle soit comparée à une RAD guidée uniquement par le compte rendu de la colposcopie ou à une RAD réalisée immédiatement après une colposcopie, la vision colposcopique directe permet d'augmenter significativement la probabilité d'obtenir des marges saines, d'obtenir à la fois des marges saines et une profondeur de résection inférieure au 75^e percentile et d'obtenir la combinaison de marges saines et d'un volume réséqué inférieur au 75^e percentile. En permettant l'obtention de pièces moins volumineuses, on peut se poser la question du devenir de ces patientes en termes de risque de récurrence et de sténose cervicale ultérieure. À ce jour, nous disposons uniquement du suivi à 2,3 ans des patientes de la première étude. Les premières analyses montrent que l'usage de la vision colposcopique directe lors de la réalisation d'une conisation ne semble pas avoir d'influence sur le risque de récurrence mais diminuerait le risque de colposcopie insatisfaisante (données personnelles en cours de publication).

CONCLUSION

La connaissance de la morbidité obstétricale et néonatale du traitement des lésions intraépithéliales du col de l'utérus impose une réflexion sur les moyens à mettre en œuvre pour sélectionner au mieux les indications thérapeutiques et minimiser les conséquences obstétricales de ces traitements. Outil diagnostique incontournable, la colposcopie permet également de poser l'indication thérapeutique et de choisir la méthode la plus appropriée. Il faut retenir que, quel qu'il soit, un geste thérapeutique est avant tout un geste colposcopique. Lors de la réalisation d'une RAD, l'utilisation de la vision colposcopique directe permet d'atteindre le difficile équilibre entre une exérèse de profondeur et de volume minimum et des marges saines et doit être systématique. Il est ainsi indispensable que toute exérèse réalisée pour le traitement d'une LIE soit réalisée par des praticiens ayant une expérience en pathologie cervicale et en colposcopie.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Mergui JL, Carcopino X, Marchetta J, Gondry J, Boubli L. Modern management of cervical intraepithelial neoplasia: a proposal for a risk assessment method in colposcopic decision-making. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010;39(7):520-8.
- [2] Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *International journal of cancer*. 2007 Nov 15;121(10):2218-24.
- [3] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Nov;195(5):1260-5.
- [4] Wise J. Age for starting cervical cancer screening in England will not be lowered. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b2583.
- [5] Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2640-8.
- [6] Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *American journal of clinical pathology*. 2007 May;127(5):805-15.
- [7] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Apr;12(2):186-92.
- [8] Boulanger JC, Dreyfus M, Leveque J, Schaal JP. Recommandations pour la pratique clinique ; prévention du cancer du col de l'utérus. In: *NGOF, editor. Mises à jour en Gynécologie Obstétrique*. Paris: Vigot, 2007:391-405.
- [9] Rohan TE, Burk RD, Franco EL. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4 Suppl): S37-9.
- [10] Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, *et al*. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2671-8.
- [11] Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Screen-detected invasive cervical carcinoma and its clinical significance during the introduction of organized screening. *BJOG* 2009;116(6):854-9.
- [12] Martin-Hirsch P, Paraskevaïdis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database Syst Rev* 2010 Jun 16;6:CD001318.
- [13] Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Lower Gen Tract Dis* 2007;11(4):223-39.
- [14] Marchetta J. [An end to conizations]. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37(3):213-5.
- [15] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.
- [16] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaïdi M, Athanasiou A, Martin-Hirsch PP, Bennett P, Paraskevaïdis E. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD008478.
- [17] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, *et al*. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
- [18] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1232-8.
- [19] Carcopino X, Maycock JA, Mancini J, Jeffers M, Farrar K, Martin M, *et al*. Image assessment of cervical dimensions after LLETZ: A prospective observational study *BJOG*. In Press.
- [20] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaïdes E, Kyrgiou M, Harrity C, *et al*.

The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG* 2012;119(6):685-91.

[21] Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, *et al.* Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*. 2014;349:g6223.

[22] Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, *et al.* Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2010;117(12):1468-74.

[23] Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzlaff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):315-21.

[24] Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):193-6.

[25] Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8(11):985-93.

[26] Ghaem-Maghani S, De Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants

of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2011;118(6):679-84.

[27] Jauffret C, Carcopino X, Bretelle F, Boubli L. [How do I perform a large loop excision of the transformation zone?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(12):790-1.

[28] Carcopino X, Mergui JL, Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L. [Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: laser, cryotherapy, conization and LLETZ] in Surgical techniques: Gynaecology. EMC. Paris: Elsevier Masson, 2011:1-12.

[29] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, *et al.* European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20(1):5-16.

[30] Grisot C, Mancini J, Giusiano S, Houvenaeghel G, Agostini A, d'Ercole C, *et al.* How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1383-90.

[31] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, Lavoue V, Caradec C, Baldauf JJ, Bryand A, Henno S, Villeret J, Agostini A, Douvier S, Jarniat A, Riethmuller D, Mendel A, Brun JL, Rakotomahina H, Carcopino X. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2016; 20(1): 15-21.

Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. Actualités et perspectives

J. MARCHETTA¹, J.L. MERGUI²
(Angers, Paris)

Résumé

Afin d'évoluer dans un sens analogue à celui de nos collègues colposcopistes du Royaume-Uni et de nombreux pays européens (qui ont mis en place une procédure de contrôle de qualité en pathologie cervicale) il a été proposé, sous l'impulsion du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) d'envisager une harmonisation de la prise en charge en pathologie cervicale sous la forme d'une procédure volontaire d'engagement dans une charte de qualité nationale. Celle-ci, mise en place depuis janvier 2010, a pour but d'homogénéiser la formation initiale des médecins en charge de la prévention du cancer du col, de maintenir leur pertinence colposcopique par un nombre minima de formations continues, et d'assurer une prise en charge thérapeutique adaptée et optimale des lésions préneoplasiques du col, afin d'améliorer la qualité de ces procédures.

1. CHU Angers - Service de chirurgie gynécologique - 4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 9
2. Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Service de chirurgie gynécologique - 75013 Paris

Correspondance : jacques.marchetta@gmail.com, jlmergui@wanadoo.fr

On connaît la bonne sensibilité de la colposcopie mais sa faible spécificité. L'amélioration des performances de cet examen est très nettement observateur-dépendante, la charte de qualité sera donc exigeante sur le minima d'examens à effectuer par an. Dans le même sens, la qualité thérapeutique, en particulier la réalisation des conisations, doit tendre vers une excellence afin d'assurer aux patientes une garantie carcinologique tout en respectant les compétences obstétricales du col traité. On connaît en effet les conséquences sur les risques d'accouchement prématuré en fonction de la hauteur du cône. Les conditions d'adhésion et de maintien à la charte seront donc détaillés.

Mots clés : contrôle de qualité, assurance qualité, colposcopie, CIN, conisation

INTRODUCTION

Depuis plus de 10 ans sous l'impulsion et l'exemple de nos collègues colposcopistes du Royaume-Uni, de nombreux pays européens comme l'Italie, la Grèce et l'Espagne ont mis en place une procédure de contrôle de qualité en pathologie cervicale.

La colposcopie a toujours été la cible de critiques sur sa sensibilité et sa spécificité, ainsi que sur la variabilité de ses conclusions, d'un opérateur à un autre. Par ailleurs, les conséquences de prises en charge inadaptées sur les cols de femmes souvent jeunes peuvent compromettre leur avenir obstétrical. Il semble toutefois que ces paramètres peuvent s'améliorer si les colposcopistes :

- sont correctement formés par un enseignement de base complet à la fois théorique et pratique avec cas cliniques ;
- participent régulièrement à des trainings et/ou séances de développement professionnels continus avec notamment des formations ou discussions basées sur des cas cliniques ;
- si la colposcopie est effectuée après des indications reconnues, notamment en aval d'une cytologie franchement anormale (haut grade).

I. BASES DES ARGUMENTS CLINIQUES DE LA CHARTE

I.a. Nécessité d'une expérience des colposcopistes

Sensibilité et spécificité de la colposcopie

La notion d'excellente sensibilité mais de mauvaise spécificité de la colposcopie est bien connue :

- méta-analyse de Mitchell - 86 articles [1] :
 - sensibilité : 96 % ;
 - spécificité : 48 %.

Toutefois, concernant la pathologie de haut grade, la performance moyenne pondérée retrouve une spécificité de 69 %. C'est donc dans la recherche des lésions sévères que la colposcopie trouve son meilleur « rendement ».

Mais la notion la plus importante (concernant la pertinence du colposcopiste) réside dans le fait que la colposcopie peut donner cette chance extraordinaire de retrouver des lésions de haut grade devant un frottis de bas grade, et ceci dans une proportion non négligeable : il existe en moyenne 15 % de lésions de haut grade parmi les patientes présentant un frottis de bas grade (de 12,5 % pour Slowson [2] à 18 % pour Wright [3]).

Parmi les paramètres les plus importants pour mettre à profit toutes ces notions, intervient en tout premier lieu l'expérience du colposcopiste. Pour preuve, le travail de J.L. Mergui et C. Bergeron [4] :

- 52 % des discordances cyto-histologiques sont dues à une erreur de prélèvement biopsique sous colposcopie ;
- le risque de trouver une lésion invasive sur la pièce de conisation est de :
 - 0,6 % si observateur entraîné (200 colposcopies/an) ;
 - 2 % si peu entraîné (20 colposcopies/an).

Ceci démontre objectivement que plus l'observateur est entraîné moins il y a de manqué au diagnostic.

La performance d'une colposcopie est donc opérateur-dépendant, renforçant notre conviction pour une démarche qualité.

On pourrait résumer toute cette analyse par la maxime : « mieux biopsier pour mieux diagnostiquer », ce qui limiterait de fait le recours parfois un peu trop facile à la conisation diagnostique qui peut être préjudiciable à la femme jeune ou paucipare.

Une belle illustration de l'évolution des diagnostics en colposcopie est représentée par la descriptions de nouveaux signes de gravité. Parmi ceux-ci, l'importance du « signe de la bordure interne » : *inner border sign* [5].

Le col utérin est souvent l'objet de 2 vagues épithéliales évoluant à sa surface de façon opposée : l'une centripète représentée par la réparation (ou métaplasie en termes histologiques) de l'ectropion, l'autre centrifuge générée par une prolifération viro-induite à partir de la ligne de jonction donc généralement depuis l'orifice externe. La ligne de rencontre de ces 2 mouvances épithéliales crée la « *inner border ligne* » et les auteurs ont pu montrer que 95 % des lésions de CIN3 se situent en dedans de cette ligne, définissant donc mieux les zones de biopsie. L'assiduité aux formations colposcopiques continues permet aux praticiens de mieux connaître cette nouvelle notion qui va parfaire leur performance biopsique.

I.b. Qualité de la formation initiale et continue des colposcopistes

La qualité du diagnostic et sa reproductibilité sont directement liées au niveau de formation des colposcopistes et de leurs formateurs. La formation initiale, dans les différents DU ou DIU, doit être uniformisée tant sur le plan théorique que pratique, avec des objectifs précis à faire valider par chaque étudiant. La SFCPCV, en particulier son comité de formation supervisé par le Professeur Jean Gondry du CHU d'Amiens, et le CNGOF se sont donnés cet objectif. Cette formation initiale doit être complétée par une formation continue spécifique, qui doit permettre à chacun de mettre à jour ses connaissances et de vérifier ses compétences, par l'adhésion à des programmes de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), et la participation à des trainings sur des cas cliniques, organisés par des sociétés savantes agréées en pathologie cervicale. Par ailleurs, au niveau européen, il est discuté également de vérifier le niveau et la bonne formation notamment pédagogique des formateurs (eux-mêmes).

L'adhésion à la charte favorise la discussion collégiale des cas difficiles. La pratique quotidienne expose à des discordances cyto-colpo-histologiques, ou à des cas difficiles (grossesse, immunodéprimés, lésions glandulaires, récidives), qui devraient être exposés dans un staff ou une téléconférence, où ces cas pourraient être revus, avec l'ensemble des données cytologiques et d'imagerie, en présence parfois d'un colposcopiste de niveau expertal.

I.c. Pertinence de la sélection des patientes relevant d'une colposcopie

Si la colposcopie peut être réalisée devant toute anomalie cytologique, les recommandations actuelles insistent sur l'indication absolue de cet examen chez les femmes ayant un frottis HSIL, ASC-H et atypie des cellules glandulaires [6]. Le choix est en revanche pour le moment optionnel pour les patientes ayant un frottis LSIL ou ASC-US.

Des tests complémentaires (génotypage, P16 ...) pourraient peut-être aider à mieux choisir dans ce groupe de patientes celles qui pourraient relever d'une colposcopie. Ainsi, les indications de la colposcopie doivent s'appuyer sur des recommandations nationales et européennes [7].

I.d. Qualité des conisations

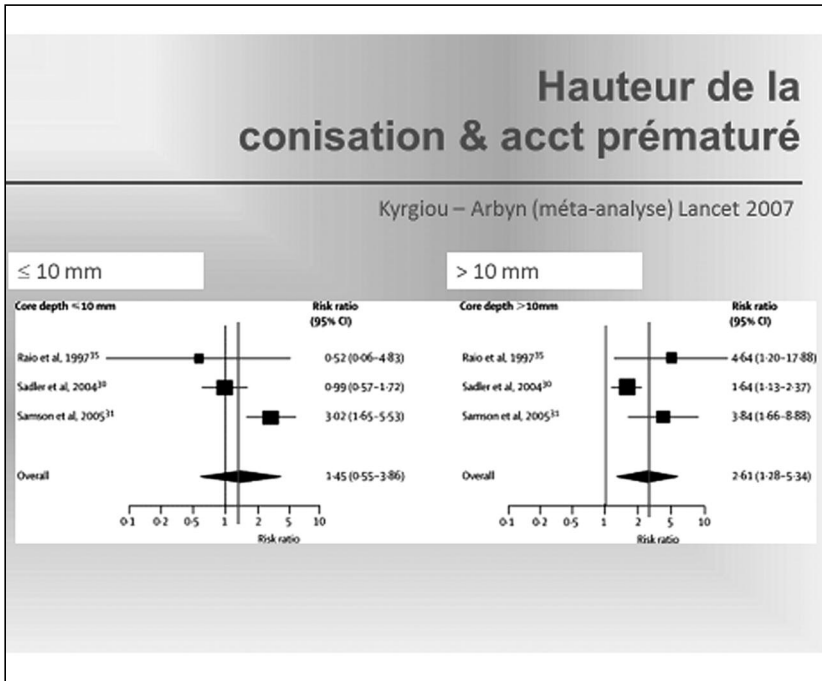
C'est assurément la motivation majeure d'adhésion au volet thérapeutique de la charte pour tous les intervenants dans le traitement de la pathologie cervicale. En effet, il convient de faire barrage à tous ceux qui seraient amenés à intervenir chirurgicalement sur les cols sans être rompus à la pratique colposcopique. On verra d'ailleurs que l'adhésion au volet thérapeutique de la charte exige comme prérequis l'admission au volet diagnostique. Nous allons ici développer les arguments pour de telles prises de position.

I.d.1. Conséquences obstétricales des conisations

Ce serait un lieu commun que de développer le risque bien connu des conisations concernant les ruptures prématurées des membranes, les menaces d'accouchement prématuré et les accouchements prématurés en particulier avant 32 semaines. Dans une étude personnelle au CHU d'Angers concernant 297 accouchements après conisation recueillis dans les 7 CHU de l'Ouest, la fréquence des accouchements prématurés se trouve 3 fois plus élevée après conisation que dans la population générale lorsque la hauteur du cône est ≥ 2 cm : 8,9 % *versus* 3,1 % [8].

Des résultats analogues sont retrouvés dans la méta-analyse de Kyrgiou et Arbyn [9] puisque le risque relatif est de 3 pour les cônes > 10 mm, mais on remarquera dans le schéma (Figure 1) qu'aucun geste sur le col n'est vraiment anodin puisque même pour les cônes ≤ 10 mm le RR est supérieur à 1.

Figure 1 - Malgré une faible hauteur de coupe, le risque d'accouchement prématuré n'est pas nul



I.d.2. Pertinence de l'analyse colposcopique avant conisation

Il est fondamental que l'opérateur d'une conisation, lorsque la patiente est encore en âge de procréer, assure l'exérèse des zones pathologiques, certes de **toutes** les zones pathologiques mais **seulement** des zones pathologiques

On attend donc de l'opérateur qu'il puisse clairement identifier par colposcopie les zones de TAG II souvent centrales à extirper en limitant son geste à ces seules zones, sans élargir l'exérèse aux zones de TAG I adjacentes (qui pourront soit être négligées, soit être traitées par une méthode destructrice tel que le laser) afin de ne pas augmenter inutilement le volume d'exérèse. Les aspects de TAG I sous lugol étant iodo-négatifs, un opérateur non rompu à la colposcopie risque de cibler ses limites de coupe sur la iodo-négativité (Figure 2) !

Figure 2 - La coupe chirurgicale peut économiser la TAG I périphérique



I.d.3. Intérêt de la colposcopie peropératoire

L'intérêt de coupler l'examen colposcopique au geste opératoire (soit colposcopie immédiatement avant la conisation, soit, idéalement, d'effectuer la conisation sous colposcopie) a donné lieu à une importante enquête auprès d'un maximum d'opérateurs par la SFCPCV coordonnée par le Pr Xavier Carcopino [10]. Le tableau I met en évidence l'efficacité des conisations sous colposcopie, meilleure performance entre la hauteur de coupe < 10 mm et le caractère *in sano* du traitement.

À ce jour, seulement 13 % des gynécologues pratiquent la conisation sous colposcopie ; 17 % effectuent une colposcopie préopératoire immédiate.

Ce débat autour de la conisation a donc pour mérite de convaincre de l'importance de la **démarche qualité** proposée par la charte en colposcopie, tant pour son volet diagnostique que pour son volet thérapeutique.

Tableau 1 - Sous colposcopie, la coupe chirurgicale peut rester < 10 mm et préserver pourtant une résection *in sano* (voir ligne encadrée)

INTÉRÊT DE LA CONISATION SOUS CONTRÔLE COLPOSCOPIQUE DIRECT				
	Exérèse sans utilisation de la colposcopie (n= 152)	Colposcopie précédant l'exérèse (n=275)	Exérèse sous contrôle colposcopique direct (n=43)	p
Hauteur (mm) Moy (± DS)	14,8 (7,0)	13,2 (5,5)	11,5 (5,3)	0,002
Diamètre (mm) Moy (± DS)	22,8 (7,2)	24,1 (6,7)	16,9 (8,0)	<0,001
Marges saines* n (%)	74 (62,2)	186 (72,9)	25 (67,6)	0,107
Hauteur <10mm et marges saines* n (%)	22 (18,5)	70 (27,5)	14 (37,8)	0,039

* Parmi les 411 patientes ayant un diagnostic de CIN positif

À la lumière de tous ces arguments, la mise en place d'une démarche qualité s'est imposée.

C'est ainsi que sous l'impulsion du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), avec le concours de la Société française de gynécologie (SFG) et de la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), une telle démarche qualité s'est progressivement mise en place. Une réflexion commune de ces quatre sociétés a permis de constituer une commission.

II. COMMISSION CHARTRE DE QUALITÉ EN PATHOLOGIE CERVICALE

Cette commission (ou comité de pilotage) a été créée sous l'égide des principales sociétés savantes de gynécologie que nous venons de citer (CNGOF, SFCPCV, SFG & FNCGM). Elle est formée de 10 membres élus renouvelables tous les 3 ans.

Le coordinateur actuel est : Dr Marchetta (*jacques.marchetta@gmail.com*).

Elle se réunit régulièrement au cours des 3 années de son mandat et doit être prise en charge administrativement par le Conseil national professionnel dédié aux bonnes pratiques en gynécologie et en obstétrique (CNPGO).

Le CNPGO

Celui-ci a été constitué entre le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale et la Société française de gynécologie sous la forme d'une association régie par la loi de 1901, qui a pour objet de promouvoir les bonnes pratiques en gynécologie et en obstétrique, en particulier par le développement professionnel continu (DPC).

Cette entité est un interlocuteur privilégié, en particulier vis-à-vis de la Haute Autorité de santé (HAS) et de la Fédération des spécialités médicales (FSM).

Son siège est fixé au **91 boulevard Sébastopol, 75002 Paris**, adresse où les demandes d'adhésion à la **charte de qualité en colposcopie et pathologie cervicale** devront être envoyées (e-mail : *colposcopie.cnpgo@gmail.com* après avoir rempli le formulaire d'adhésion **que l'on peut retrouver sur le site de la SFCPCV, espace « Professionnels de santé », rubrique « Charte de qualité »**).

Cette commission donnera aussi **l'agrément** des enseignements et des formations locales ou régionales pour que ceux-ci soient « validants » pour la charte. On verra en effet, dans les critères pour devenir membre de la charte, qu'une participation à ces formations est nécessaire.

La commission a proposé une mise en place de cette charte de qualité en pathologie cervico-vaginale passant par deux étapes :

- une première étape **d'adhésion volontaire** initiale : 2010-2012 ;
- suivie d'une procédure de **réinscription tous les trois ans** : à partir du 1^{er} janvier 2013.

III. PRINCIPE INITIAL DE LA CHARTE DE QUALITÉ

Il a été mis en place une procédure initiale **volontaire et individuelle** proposée par des praticiens responsables, issus des principales sociétés scientifiques gynécologiques au niveau national (comité de pilotage).

Tout candidat à la charte a été systématiquement admis, dès lors qu'il confirmait une volonté totale à cette démarche qualité, et surtout qu'il admettait le principe d'accepter les conditions qui seraient exigées au terme des 3 premières années. Nous exposerons ci-dessous ces conditions qui président bien évidemment au renouvellement de l'appartenance à la charte.

Cette session initiale a débuté le 1^{er} janvier 2010.

Cette démarche a admis le plus grand nombre de candidats car elle ne vise pas à restreindre la pratique colposcopique à un petit nombre de praticiens hyperspécialisés, mais au contraire à apporter le minimum requis pour une bonne pratique, au plus grand nombre.

IV. RÉENGAGEMENT À LA CHARTE DE QUALITÉ EN COLPOSCOPIE ET PATHOLOGIE CERVICO-VAGINALE

Au début de l'année 2013, l'ensemble des praticiens ayant adhéré à la phase initiale doivent recommencer leur procédure d'adhésion car celle-ci n'est valable que trois ans.

Elle devra dès lors être renouvelée tous les trois ans, soit de 2012 à 2015, puis 2016-2018...

Après formation initiale, ou lorsque l'accord d'adhésion de qualité a été donné pour exercice de fait, elle comporte deux volets :

- **un volet diagnostique ;**
- **un volet thérapeutique : ouvert aux seuls titulaires du volet diagnostique.**

La session actuelle de trois ans a débuté le 1^{er} janvier 2016 pour une durée de trois ans.

V. CONDITIONS ACTUELLES D'ADHÉSION À LA CHARTE

La « charte de qualité » en colposcopie et pathologie cervico-vaginale (critères qualité INCa 2014)

I. Volet diagnostique : *l'engagement de qualité impose une action personnelle et volontaire avec mise en place d'une procédure triennale.*

Celle-ci comportera une liste d'exigences minimales aux contenus simples comportant les éléments suivants :

- 1. présence à un **congrès national ou international** uniquement dédié à la pathologie cervico-vaginale ; cette présence sera exigée au minimum **tous les 3 ans** ;*
- 2. présence à une **formation régionale ou locale chaque année**, ou adhésion à un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) ou DPC sur la pathologie cervico-vaginale, ou de training spécifique en colposcopie chaque année (au minimum de 3 heures) ;*
- 3. inscription à la **SFCPCV** ou autre organisme (société savante) ayant fait la démarche d'adhésion à la charte de qualité ;*
- 4. déclaration sur l'honneur de pratiquer au moins **50 colposcopies sur de nouvelles indications par an** ;*
- 5. être titulaire d'un **DU ou DIU de colposcopie**. Dans le cas où ce diplôme ne serait pas fourni et pour les médecins diplômés depuis plus de 3 ans, une évaluation sera régulièrement organisée sur le site internet (pour être disponible quelle que soit la date d'entrée du candidat) afin de délivrer une attestation de niveau (qui une fois obtenue sera définitive). Cette exigence d'un **DU ou DIU** ne concerne que les premières inscriptions et non les réinscriptions.*

II. Volet thérapeutique : *cette demande devra être volontaire et comporte un prérequis :*

- 1. être adhérent et avoir **obtenu le label du volet diagnostique** ;*
- 2. déclarer offrir à toutes ses patientes l'ensemble des choix thérapeutiques adaptés à la situation clinique : destruction, résection et/ou conisation ;*
- 3. déclarer faire au moins **30 gestes thérapeutiques conservateurs** (résection ou destruction) par an ;*
- 4. avoir une histologie des pièces d'exérèse porteuses de lésions significatives de **CIN2+ dans plus de 70 % des cas**.*

Les fiches d'adhésion sont aisées à retrouver sur le site internet de la SFCPCV dans la rubrique « Professionnels de santé » au chapitre « Charte ».

VI. QUELS INTÉRÊTS À ADHÉRER À LA CHARTE DE QUALITÉ ?

Nous pourrions les résumer par les quelques arguments ci-dessous :

1. À titre individuel, adhérer à cette charte de colposcopie comporte entre autres les bénéfices suivants :

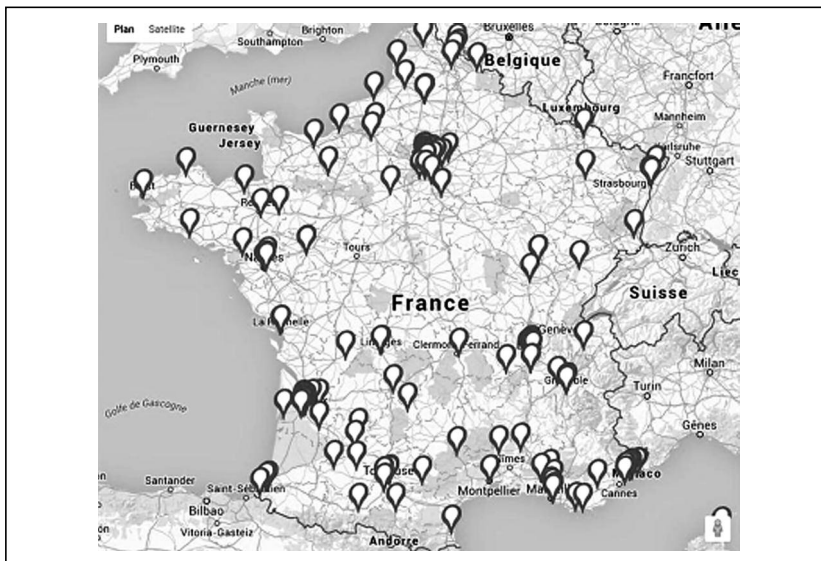
- gratification personnelle d’adhérer à une démarche de qualité dans un domaine médical précis ;
- posséder un « certificat » (Figure 3) délivré par les 4 sociétés qui peut être « affiché » au public ;
- être inscrit sur une liste des adhérents à la charte affichée sur la page d’accueil du site internet de la SFCPCV. Par le biais d’une carte de géographie (Figure 4) mise en place sur le site, le grand public ou les professionnels de santé peuvent trouver aisément les références des adhérents selon leur ville (cette liste a reçu l’agrément de la CNIL). Un lien sur les autres sites (CNGOF, SFG, FNCGM) peut ramener à cette carte ;
- la prochaine recommandation de l’INCa sur la « prise en charge des frottis anormaux » intégrera probablement une confirmation de qualité du colposcopiste ;
- l’adhésion à la charte peut être un argument de défense en cas de mise en cause devant les tribunaux ;
- et sans doute, un jour, une meilleure reconnaissance financière de la colposcopie et de la prise en charge des pathologies du col par les caisses et les mutuelles... d’autant plus probable que nous serons nombreux dans cette démarche ?

2. Au plan collectif, être adhérent à cette charte renforcera la valeur de cette démarche qualité pour une gestion plus pertinente de la pathologie cervico-vaginale.

Figure 3 - Certificat délivré aux candidats adhérents à la charte



Figure 4 - Carte du site SFPCPV localisant les adhérents à la charte



CONCLUSION

Cet exposé sur la charte a surtout valeur de plaidoyer car nous souhaitons vivement renforcer votre conviction pour adhérer à cette charte et attendons avec hâte votre inscription.

En effet, la France se doit de s'inscrire dans une démarche internationale, en particulier européenne, de qualité dans la gestion de la pathologie prénéoplasique du col utérin, qui fait aujourd'hui l'objectif primordial du dépistage.

Sur le plan thérapeutique, il n'est plus question au 3^e millénaire de laisser le traitement des lésions du col à des opérateurs non rompus à l'exploration des zones pathologiques afin de respecter les impératifs carcinologiques, tout en préservant la compétence obstétricale du col chez les patientes en âge de procréer.

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés Jacques Marchetta et Jean-Luc Mergui déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Mitchell MF, Schottenfeld D, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998 Apr;91:626-314;
- [2] Slowson DC, Bennett JH, Herman JM. Follow-up Papanicolaou smear for cervical atypia. *J Fam Pract.* 1993 Mar;36(3):289-93.
- [3] Wright TC, Cox JT, Massad LS. Consensus guideline for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189:295-304.
- [4] Mergui JL, Bergeron C, Salat-Baroux J. Electro-conisation à l'anse diathermique. Indications et résultats. *Contracept Fertil Sex.* 1994 Jan;22 (1):53-9.
- [5] Vercellino et al. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2013;121(3):624-31.
- [6] Recommandations professionnelles. Col utérin. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. INCa 2016 : à paraître.
- [7] Jordan J, Arbyn M, Baldauf JJ, Prendiville W. European guideline for quality assurance in cervical cancer screening. *Cytopathology* 2008 Dec;19 (6):324-54.
- [8] Marchetta J. Editorial - Halte aux conisations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009 Mar;37 (3):213-5.
- [9] Kyrgiou M, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcome after conservative treatment for intraepithelial cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11;367:489-98.
- [10] Carcopino X, Einaudi L, Boublil L. How are excisional therapies for CIN performed in France ? a national audit. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 May;44:403-10.

Optimiser la prise en charge d'un frottis de bas grade

C. BERGERON
(Cergy-Pontoise)

Mots clés : cytologie, lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade, colposcopie, p16/ki67

L'infection de l'épithélium malpighien du col utérin par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque est le plus souvent latente et ne produit pas de modifications morphologiques. Par contre, les autres phases des infections à HPV sont associées avec l'expression spécifique des gènes viraux : l'infection productive correspond à l'expression des gènes tardifs (L1 et L2) permettant la construction des virions ; l'infection transformante est caractérisée par l'expression des gènes précoces E6 et E7 dans les couches basales. La p16 est un biomarqueur moléculaire qui témoigne de l'expression du gène E7 au cours d'une infection par un HPV à haut risque.

Laboratoire Cerba - 95066 Cergy-Pontoise cedex 9

Correspondance : bergeron@lab-cerba.com

L'expression des gènes viraux du papillomavirus humain (HPV) dans l'épithélium malpighien du col utérin est régulée par la différenciation de l'épithélium. L'infection productive est caractérisée par la présence de koilocytes dans les cellules superficielles et intermédiaires et sa traduction cytologique est la « lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade » (LSIL), selon le système de Bethesda. Cette infection productive est fréquente chez les femmes jeunes et régresse le plus souvent spontanément. L'infection transformante peut se produire après ou de manière concomitante à une infection productive et siège dans les couches basales. L'expression des gènes E6 et E7 dans les couches basales conduit à des anomalies marquées des cellules basales de l'épithélium malpighien définissant la « lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade » (HSIL) selon le système de Bethesda.

La détection de la p16 par immunocytochimie sur des frottis prélevés en milieu liquide est possible. On peut observer l'expression isolée de la p16 dans des cellules malpighiennes basales anormales, mais aussi dans quelques cellules atrophiques ou des cellules cylindriques normales. La détection de la p16 associée au ki67 (p16/ki67) permet d'augmenter la spécificité en évitant ces faux positifs. Ce double marquage p16/ki67 a une sensibilité comparable à celle du test HPV pour diagnostiquer un CIN2+ mais une meilleure spécificité [1, 2]. Cette meilleure spécificité permet de réduire le nombre de patientes nécessitant une colposcopie, de réduire le coût de la prise en charge de ces diagnostics et d'éviter l'anxiété des patientes.

Des nouvelles recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) ont été proposées dans la conduite à tenir devant un diagnostic cytologique de LSIL [3] :

1) la colposcopie est recommandée en première intention après un diagnostic cytologique de LSIL pour permettre un diagnostic histologique définitif. Le test HPV et le frottis ne sont pas recommandés en première intention mais seulement un an plus tard, pour suivre un diagnostic histologique de LSIL. Une nouvelle colposcopie n'est alors recommandée qu'en cas de persistance d'une cytologie anormale ou d'un test HPV positif. Sinon la patiente est suivie à des intervalles plus espacés selon les recommandations ;

2) le double marquage p16/ki67 est une option proposée en première intention qui peut être faite sur le milieu résiduel d'un frottis en milieu liquide. Un marquage positif conduit à une colposcopie. Un marquage négatif entraîne un suivi par frottis un an plus tard.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Schmidt D, Bergeron C, Denton K, Ridder R. p16/Ki-67 Dual-stained cytology in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology: Results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study (EEMAPS). *Cancer Cytopathol* 2011;119:158-66.
- [2] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M *et al.* Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015;123:373-38.
- [3] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. *INCa* 2016.

Prise en charge initiale des frottis ASC-H et des frottis de haut grade

J. RIMAILHO
(Toulouse)

Mots clés : HSIL, ASC-H, colposcopie, biopsie, discordance

INTRODUCTION

La cytologie de dépistage du cancer du col utérin a d'autant plus de spécificité dans la détection des états précancéreux que les anomalies cytologiques sont marquées. La réalisation d'une colposcopie de première intention est recommandée en France [1] pour la prise en charge des patientes présentant un frottis cervico-utérin anormal évoquant une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG), ou pouvant en évoquer une (ASC-H). Lorsque qu'une lésion de haut grade est retrouvée par la colposcopie et authentifiée sur des biopsies, la prise

Hôpital de Rangueil - Service de chirurgie générale et gynécologique - TSA 50032 - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : rimailho.j@chu-toulouse.fr

en charge est adaptée en fonction de l'âge de la patiente, de son statut physiologique, de l'accessibilité de la zone de jonction, de la taille de la lésion et de l'existence éventuelle de signes colposcopiques péjoratifs. Par contre, lorsqu'aucune lésion n'est mise en évidence et que la colposcopie est considérée comme normale ou non contributive, la discordance cyto-colpo-histologique impose une remise en cause de tous les éléments de la chaîne de diagnostic, dont la répétition est souvent nécessaire.

I. INCIDENCE DES CYTOLOGIES HSIL ET ASC-H

Les anomalies cytologiques découvertes lors du dépistage du cancer du col utérin sont classées selon le système de Bethesda de 2001. Cette classification identifie les cytologies normales des cytologies anormales, en distinguant les prélèvements de qualité insuffisante pour être évalués. Les cytologies anormales sont classées en anomalies des cellules malpighiennes (SIL) ou glandulaires (AGC). Les anomalies malpighiennes sont elles-mêmes divisées en ASC-US (anomalies de signification indéterminée), LSIL (lésion intra-épithéliale de bas grade ou LIEBG), HSIL (lésion intra-épithéliale de haut grade ou LIEHG), ASC-H (cytologie anormale ne pouvant exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade). En Ile-de-France, les frottis anormaux représentent 3 % des frottis réalisés [2] dont 43,4 % d'ASC-US, 37,1 % de LSIL, 9,8 % d'HSIL, 3,1 % d'ASC-H et 5,2 % d'AGC. Rapportée au nombre total de frottis réalisés, l'incidence des HSIL varie de 0,18 % (Alsace) à 1,3 % (Martinique), alors que celle des ASC-H est beaucoup plus faible, variant de 0,06 % (Alsace) à 1,23 % (Martinique) [3].

II. INCIDENCE DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE HAUT GRADE APRÈS UNE CYTOLOGIE HSIL ET ASC-H

Depuis mars 2012 [4] un accord entre le Collège des pathologistes américains et la Société américaine de colposcopie et pathologie cervicale (ASCCP), entraînant dans leur sillage 35 autres organisations, a établi un changement de terminologie des lésions épithéliales, en prolongement de la terminologie cytologique : toutes les lésions

histologiques de grade inférieur à CIN2 sont classées dans les lésions de bas grade (ou non transformantes), alors que les CIN2 et CIN3 sont regroupées sous l'appellation de haut grade (transformantes).

Ce diagnostic histologique est obtenu le plus habituellement par des biopsies sous colposcopie.

Après un frottis HSIL, le taux attendu de lésions histologiques du même degré est d'environ 90 % [5] traduisant l'excellente spécificité de la cytologie dans ce type de lésion, alors que la sensibilité est moindre. Après un frottis ASC-H, ce taux de détection, bien que moins important, reste substantiel, variant de 40 % [6] à 80 % [7]. Malgré une moindre valeur prédictive positive, l'incidence des HSIL histologiques dans ce groupe cytologique des ASC-H justifie d'adopter une stratégie diagnostique similaire à celle des cytologies HSIL.

III. PLACE DE LA COLPOSCOPIE APRÈS UNE CYTOLOGIE HSIL OU ASC-H

III.a. Performances de la colposcopie

Les recommandations de l'ANAES de 1998, actualisées par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2002, restent d'actualité : « Après un frottis cervico-utérin de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée (grade B). Il est inutile et dangereux de refaire un second frottis à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion (grade B). L'examen colposcopique permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité (grade B) ».

Toutefois, les résultats de cet examen dépendent de variables qui pénalisent ses performances : circonstances physiologiques, variabilité inter et intra-observateur, choix du site à biopsie, aléas de la technique de biopsie, altérant finalement sa spécificité. Malgré tout, c'est après un frottis de haut grade que la colposcopie offre la meilleure spécificité et le meilleur taux de concordance entre le frottis initial et le résultat histologique des biopsies.

Pour le triage des ASC-H, les données sont moins claires, peut-être en raison de la moins bonne reproductibilité de ce diagnostic. Dans ce sous-groupe cytologique, les performances de la colposcopie diffèrent selon deux études publiées sur ce sujet. Alors que Rao *et al.* [8] mettent

en évidence une sensibilité de 44 %, une spécificité de 68 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 58 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 55 %, les valeurs correspondantes calculées à partir des données de l'article de Lopez-Alegria *et al.* [9] sont de 89,3 %, 27,8 %, 65,8 %, 62,5 %. Pour Bonvicino [10], 72 % des CIN2+ sont diagnostiqués après la première colposcopie, mais les 28 % de CIN2 méconnues après la première colposcopie nécessitent des examens complémentaires pour arriver au diagnostic final dans les 8 à 12 mois suivant l'anomalie cytologique révélatrice.

III.b. Le nombre de biopsies influence-t-il le résultat ?

Bonvicino [10] a étudié le nombre de biopsies nécessaires au diagnostic de lésion CIN2+. Parmi les 122 femmes de cette étude ayant un suivi histologique, 49 (40,1 %) ont développé une lésion CIN2+. Pour 35 d'entre elles (72 %), cette lésion a été détectée dès la première biopsie ; 7 (14 %), 4 (8 %) et 3 (6 %) l'ont été respectivement aux 2^e, 3^e et 4^e biopsies effectuées. Cela signifie que 14 biopsies parmi les 87 biopsies normales au premier suivi (16,1 %) ont dans un premier temps été négatives, alors que le diagnostic final s'est révélé être une lésion CIN2+. En moyenne, 1,53 biopsies ont été nécessaires pour détecter les lésions CIN2+, pour un délai de diagnostic moyen de 5,5 mois, sans toutefois méconnaître un carcinome invasif.

III.c. Le temps du traitement

La prise en charge thérapeutique des lésions de haut grade est la conséquence naturelle du dépistage, en évitant la constitution d'un cancer invasif à partir d'une lésion précancéreuse.

Des recommandations encadrent cette prise en charge dans ses modalités.

Traitement après la colposcopie initiale

Le choix du traitement et sa réalisation technique doivent être guidés par la colposcopie. Quel que soit le délai de mise en œuvre du traitement, il n'est plus admis aujourd'hui de traiter une lésion cervicale sans que le chirurgien n'ait réalisé lui-même une colposcopie pré-opératoire. Le geste chirurgical sera réalisé au mieux sous colposcopie, pour limiter strictement l'exérèse au tissu qui doit être enlevé [11].

Et le « see and treat » ?

Le traitement immédiat après réception du frottis anormal, très en vogue dans certains pays pour diminuer les coûts de prise en charge et le risque de perdre la patiente de vue, n'est pas recommandé en France et en Europe, en raison du risque de traitement abusif et de la morbidité obstétricale qui en résulte. La méta-analyse de Ebisch [12] conclut que si toutefois cette procédure devait être retenue, elle n'est acceptable qu'après une colposcopie concordant avec la cytologie de haut grade, en l'absence de lésion vaginale.

Au total, le diagnostic préthérapeutique en deux étapes (cytologie, suivie de biopsies sous colposcopie) est incontournable pour optimiser l'indication et les modalités du traitement, si l'on veut éviter les traitements inadéquats.

IV. LA GESTION DES DISCORDANCES

Quelle est l'incidence de LIEHG après une première colposcopie négative ?

Après une cytologie ASC-H, le taux de détection de CIN2 serait de 37,6 % dès la première colposcopie, avec un recul moyen de 5,29 mois par rapport à la cytologie anormale, et de 18,8 % à la deuxième colposcopie lorsque la première était négative, avec un recul moyen de 12,29 mois [9]. Ces chiffres argumentent pour la réalisation d'une colposcopie de rattrapage en cas de colposcopie négative après un frottis ASC-H et à plus forte raison HSIL, dans les trois à douze mois suivant l'anomalie initiale.

La méta-analyse de Xu [13] ne retrouve pas de bénéfice au triage des ASC-H par un test HPV, en dépit des arguments présentés précédemment par Srodon [6].

V. LES CAS PARTICULIERS

V.a. Chez la femme enceinte

la recommandation est de réaliser une colposcopie au premier trimestre, quelle que soit l'anomalie cytologique sur un frottis réalisé en

début de grossesse. Si un HSIL histologique est retrouvé et s'il n'y a pas de suspicion d'invasion, un examen de contrôle colposcopique entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée est recommandé. Dans ce cas, la prise en charge peut être différée au post-partum avec un contrôle cytologique et colposcopique qui devra être effectué dans les 2 mois. À l'inverse, si une invasion ou suspicion d'invasion est diagnostiquée, il est recommandé de discuter du dossier de la patiente en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et/ou de prendre un avis d'expert, en sachant que le risque d'évolution vers des lésions invasives, chez des femmes enceintes ayant une HSIL cytologique ou histologique en début de grossesse, est inférieur à 1 % [14].

V.b. Chez la femme entre 25 ans et 30 ans

Le souhait de préserver la fertilité et de prévenir les complications obstétricales inciterait à différer le traitement d'une lésion HSIL histologiquement prouvée, s'il existait une chance accrue de régression spontanée, et à condition de ne pas prendre le risque de voir se constituer un cancer invasif. Mais l'âge n'est pas un facteur pronostique de progression ou régression des lésions CIN2 [15, 16]. Dans une étude sur lésions histologiques initiales CIN2/3, l'âge n'est pas non plus un facteur prédictif de régression [17]. Il est donc recommandé de traiter les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade dès le diagnostic initial. La surveillance avec abstention thérapeutique n'est qu'une **option** réservée aux femmes jeunes acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie ± biopsie tous les 6 mois pendant 2 ans maximum), pour préserver leur avenir obstétrical, à condition que la lésion présente un aspect colposcopique sans aucun signe d'invasion, qu'elle soit peu étendue et que la jonction pavimento-cylindrique soit vue en totalité (TZ1, TZ2).

CONCLUSION

La prise en charge initiale des femmes présentant une cytologie HSIL ou ASC-H repose en règle générale sur la colposcopie, qui oriente les biopsies. La mise en évidence d'un HSIL histologique impose généralement un traitement d'exérèse d'emblée, guidé par la colposcopie, en dehors de la grossesse. Les discordances

cyto-colpo-histologiques imposent une répétition des examens pour éviter de laisser évoluer des lésions qui auraient été sous-estimées par la colposcopie ou les biopsies.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial, en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Actualisation 2002 du Rapport de l'ANAES de 1998. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_469254/fr/conduite-a-tenir-devant-un-frottis-anormal-du-col-de-l-uterus
- [2] Bergeron C. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap, 2002 / in Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Bull Epidemiol Hebd], N° 2 (11/01/2005).
- [3] Dupont N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus/état des connaissances. Institut de veille sanitaire. Octobre 2006. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/cancer_col_uterus_connaissances/cancer_col_uterus_%20connaissances.pdf
- [4] Alan G. Waxman, MD, MPH, David Chelmsow, MD, Teresa M. Darragh, MD, Herschel Lawson, MD, and Anna-Barbara Moscicki, MD. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 120(6): 1465-1471.
- [5] Zhang M, Carrozza M, Huang Y. Correlation discrepancies between high-grade squamous intraepithelial lesions and high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a cytological/histological correlation study from a single-institution experience. *Acta Cytol.* 2014;58(1):47-52.
- [6] Srodron M, Parry Dilworth H, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. *Cancer.* 2006 Feb 25;108(1):32-8.
- [7] Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer.* 2006 Oct 25; 108(5):298-305.
- [8] Rao A, Pather S, Dalrymple C, Mackie A, Deans R, Carter J. The role of HPV testing in patients with possible high-grade cervical cytology. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* 2009;35(3):503-6.
- [9] Lopez-Alegria F, De Lorenzi DS, Quezada OP. Follow-up of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H). *Sao Paulo Med J* 2014;132(1):15-22.
- [10] Bonvicino A, Huitron S, Fadare O. Papanicolaou test interpretations of « atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion ». *Cancer* 2007

Dec 25;111(6):477-81.

[11] HanByoul Cho and Jae-Hoon Kim. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a « see-and-treat » versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol.* 2009 Sep; 20(3): 164–168.

[12] Ebisch RRM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, van den Akker PAJ, Massuger LFAG, Bekkers RLM. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *www.bjog.org / july 2015*

[13] Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Triage of ASC-H: A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer Cytopathol* 2016 Apr;124(4):261-72. doi: 10.1002/ncy.21661. Epub 2015 Nov 30.

[14] Cubo-AberM, Centeno-Mediavilla C, Franco-Zabala P, Merced-Vazquez C, Castellvi J, Garcia A *et al.* Risk factors for progression or

persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2012;16(1):34-8.

[15] Discacciati MG, da Silva ID, Villa LL, Reis L, Hayashi P, Costa MC *et al.* Prognostic value of DNA and mRNA e6/e7 of human papillomavirus in the evolution of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Biomark Insights* 2014;9:15-22.

[16] Okadome M, Saito T, Tanaka H, Nogawa T, Furuta R, Watanabe K *et al.* Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* 2014; 40(2):561-9.

[17] Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, Ronnett B, Pizer E, Elko A *et al.* Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4717-23.

Prise en charge des frottis AGC

X. CARCOPINO ^{1,2,3}
(Marseille)

Mots clés : anomalies glandulaires, AGC, test HPV, colposcopie, exploration endométrine

INTRODUCTION

Selon la classification de Bethesda, un frottis AGC indique la présence de cellules cylindriques (glandulaires/endocervicales/endométriales) atypiques sans autre précision. La prise en charge de ce type de frottis anormal représente un vrai défi pour les cliniciens. Tout d'abord parce qu'il s'agit d'anomalies cytologiques rares, mais aussi parce que la colposcopie est souvent normale et que la mise en évidence d'anomalies glandulaires cervicales est particulièrement difficile

1. Hôpital Nord (AP-HM) - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely - 13015 Marseille
2. Aix-Marseille université (AMU) - 13000 Marseille
3. CNRS - IRD - IMBE UMR 7263 - 13397 Marseille

Correspondance : xcarco@free.fr

en colposcopie [1, 2]. Enfin parce que ce type d'anomalie au frottis peut être révélateur d'un large spectre de pathologies sous-jacentes allant d'une lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade (LIEHG) jusqu'aux lésions de l'endomètre, en passant par des authentiques lésions glandulaires du col utérin [1, 2]. Paradoxalement, la lésion la plus fréquemment identifiée en cas de frottis AGC ne sera pas une lésion glandulaire cervicale mais une LIEHG [2, 3].

I. PLACE DU TEST HPV POUR LE TRIAGE DES AGC

Au fil des années, les performances du test HPV ont été démontrées pour le triage des frottis de type ASCUS, essentiellement parce que son extraordinaire valeur prédictive négative permet d'éliminer la présence d'une LIEHG sous-jacente et d'éviter une colposcopie de ce fait inutile [4]. Utilisé en dépistage primaire, le test HPV a également démontré sa supériorité sur le frottis. Mais cette supériorité ne repose pas sur une réelle différence à prévenir les cancers invasifs de type épidermoïde, mais bel et bien les cancers de type glandulaire (adénocarcinomes) [5]. Si ces résultats incitent à indiquer la pratique d'un test HPV pour le triage des AGC, les études citées précédemment ne ciblent pas exactement la valeur du test HPV dans cette indication. Parce que les anomalies cytologiques glandulaires sont rares, elles restent malheureusement peu étudiées dans la littérature. À ce jour, on peut retenir essentiellement deux études ayant évalué la valeur du test HPV dans cette indication [1, 6]. Si ces deux études reposent sur un faible nombre de patientes étudiées (respectivement 179 et 108 patientes), elles montrent toutes les deux l'excellente valeur prédictive négative du test HPV utilisé dans cette indication. Celle-ci serait de 95,6 % (IC à 95 % : 92,2-99,0) pour Zhao *et coll.* [6] et de 94,1 % (IC à 95 % : 84,5-103,7) pour Zeferino *et coll.* [1].

II. INDICATION DES EXPLORATIONS ENDO-UTÉRINES

La justification de la réalisation d'une exploration endo-utérine repose sur la possibilité d'une authentique lésion endométriale révélée par ce type d'anomalie cytologique [1, 2]. Mais la prévalence de ce type

d'anomalie varie de façon importante avec l'âge des patientes. Tous âges confondus, la prévalence des néoplasies endométriales chez les femmes ayant une cytologie AGC est de 4 à 32 % [2, 3, 6, 7]. Mais la médiane d'âge des cas de cancer de l'endomètre serait de 56 ans (étendue de 41 à 87 ans) [2]. Et surtout, une proportion plus importante de lésions endométriales est diagnostiquée chez les femmes de plus de 50 ans par rapport aux femmes plus jeunes [3, 6, 7]. Pour ces raisons, il est aujourd'hui admis que si la réalisation d'une exploration endo-utérine, voire utéro-annexielle, n'est pas justifiée avant 45 ans, celle-ci doit être réalisée après cet âge.

CONCLUSION

En cas de cytologie AGC, les performances du test HPV permettent de ne pas indiquer la réalisation d'une colposcopie d'emblée. Le test HPV semble être le meilleur moyen de trier ces anomalies cytologiques rares et une colposcopie ne sera indiquée que si le test HPV est positif. Une exploration endo-utérine, voire utéro-annexielle, sera indiquée dans tous les cas si la patiente a plus de 45 ans.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Zeferino LC, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, do Amaral Westin MC, *et al.* Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of atypical glandular cells (AGC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159(1):160-4.
- [2] Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T, *et al.* Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest.* 2014 May;32(4):105-9.
- [3] Ascitutto KC, Henic E, Forslund O, Bjelkenkrantz K, Borgfeldt C. Age influences the clinical significance of atypical glandular cells on cytology. *Anticancer Res.* 2015 Feb;35(2):913-9.
- [4] Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, *et al.* Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (3):CD008054.
- [5] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
- [6] Zhao C, Florea A, Austin RM. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jan;134(1):103-8.
- [7] Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol.* 2010 Feb;115(2 Pt 1):243-8.

Prise en charge thérapeutique optimale des lésions de haut grade histologique

P. RAULIC
(Lyon)

Mots clés : lésions de haut grade, conisations, RAD, traitements destructeurs, RAD sous vision colposcopique directe

Avant tout, lorsque nous prenons en charge une lésion de haut grade du col de l'utérus, il est essentiel de garder à l'esprit que ce n'est pas une lésion cancéreuse que nous traitons mais un risque pour une patiente de développer éventuellement un jour un cancer.

Les lésions de haut grade histologique (HSIL) regroupent les CIN2 et les CIN3, dont le marquage par la protéine P16 rend la distinction plus reproductible.

Pour les patientes porteuses d'une CIN3, le risque de développement d'un cancer au bout de 30 ans est estimé entre 31 et 50 % en l'absence de traitement, et de 0,7 % chez les patientes traitées. Les

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 Lyon cedex 08

Correspondance : patrick.raulic@free.fr

délais de développement de cancer à partir d'une CIN3 varient en moyenne entre 5 et 19 ans, mais des évolutions plus rapides sont régulièrement rapportées, et plus particulièrement en cas d'infection par HPV 16. Une modélisation mathématique a estimé le risque de développement d'un cancer en cas de CIN3 non traitée à 1 % par an.

Si le diagnostic d'une HSIL histologique impose classiquement la réalisation d'une conisation, un tel traitement expose d'une part au risque de sténose cervicale (donc à une surveillance ultérieure difficile), mais aussi au risque de complications obstétricales : accouchement prématuré, petit poids de naissance et rupture prématurée des membranes [1].

En France, l'âge moyen des patientes présentant une CIN ne cesse de baisser : 35,4 ans selon Boulanger en 1989, contre 31,5 ans et 29,7 ans en 1994 et 2004 respectivement [2].

D'autre part, des données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN3. Une analyse des données de huit registres de cancer départementaux français a montré qu'en 2009 les femmes âgées de 25 à 35 ans ont le taux spécifique d'incidence de lésions préinvasives le plus élevé (83,8 nouveaux cas pour 100 000 femmes). Dans cette tranche d'âge, une augmentation annuelle du taux d'incidence de l'ordre de + 2,5 % a été observée entre 2004 et 2009.

Par ailleurs, l'âge moyen à la première grossesse augmente, pour atteindre quasiment 30 ans aujourd'hui [3].

Nous sommes donc de plus en plus souvent amenés à prendre en charge des HSIL chez des patientes nulligestes, ou n'ayant pas obtenu toutes les grossesses qu'elles souhaitent.

Ainsi le recul progressif de l'âge de la première grossesse et la connaissance des risques obstétricaux liés aux traitements d'exérèse imposent une réflexion sur la prise en charge des HSIL, et de reconsidérer la nécessité de traiter ainsi que la place des traitements destructeurs.

Certaines HSIL peuvent régresser, en particulier chez la femme jeune : 43 % des CIN2 et 32 % des CIN3 régressent pour Ostor [4] ; 39 % de régression des CIN2 d'après Syrjanen [5] ; pour Castel [6], 40 % des CIN2 des femmes de moins de 30 ans vont régresser dans les 18 mois.

- Différents facteurs augmentent les chances de guérison spontanée :
- l'âge < 30 ans ;
 - ne pas être porteuse d'une HPV 16 ;

- ne pas avoir un frottis HSIL ;
- lésion < 2 quadrants du col ;
- zone de jonction vue ;
- pas de signe de gravité en colposcopie.

On peut alors proposer, comme dans la recommandation américaine de 2006 [7], une surveillance des CIN2 par un frottis et une colposcopie tous les 6 mois pendant 24 mois. Mais cela suppose que la patiente ait compris et accepté la surveillance. Dans le cas contraire, le traitement sera préféré afin d'éviter une éventuelle évolution vers une lésion infiltrante.

LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRAITEMENT

L'analyse publiée en 2013 dans la Cochrane database, portant sur 29 essais randomisés, a montré qu'aucune méthode de traitement des CIN n'apparaît significativement plus efficace en termes de fréquence des lésions résiduelles [8].

Par contre, l'absence d'examen anatomopathologique des méthodes destructrices ne permet pas de connaître le caractère complet ou non du traitement, ni l'existence d'une éventuelle lésion micro-invasive ou invasive.

Entre 0,5 et 8 % des cancers sont en effet seulement découverts lors de l'examen des pièces d'exérèse.

1. La résection à l'anse diathermique (RAD)

La RAD est un geste d'apprentissage rapide et peut le plus souvent être réalisée sous anesthésie locale en soins externes.

Le risque d'accouchement prématuré semble n'être significativement augmenté que lorsque la profondeur de la résection dépasse 10 mm [1]. Ce risque augmente ensuite de 6 à 7 % pour chaque millimètre de profondeur supplémentaire au-delà de 10 mm [9].

La réalisation de la RAD sous vision colposcopique directe permet d'être aussi souvent *in sano*, tout en réduisant significativement la taille de la pièce de résection [10]. Au Royaume-Uni toutes les résections sont réalisées ainsi.

La taille et la forme de l'anse sont adaptées à la lésion et au col.

Sous condition d'un geste sous vision colposcopique directe, des résections localisées peuvent être réalisées « sur mesure » sur des petites lésions. On peut, de la même manière, réaliser des résections « en couronne » respectant l'ectopie centrale pour des HSIL situées en périphérie d'une ectopie, ce qui n'est pas rare chez les jeunes femmes.

L'anesthésie locale est faite en utilisant des seringues à insuline et des aiguilles sous-cutanées avec 1 cc de xylocaïne adrénalinée aux 4 points cardinaux.

Il ne faut pas utiliser de fil tracteur, car cela augmente toujours artificiellement la profondeur de la conisation. Si le col est dévié, on peut utiliser une boule de coton ou de gaze placée dans un cul-de-sac vaginal pour remettre le col dans l'axe.

Le choix de l'anse se fait en fonction de la taille de la TAG II à reséquer et de sa pénétration endocervicale, en adaptant au plus près la taille de l'anse à celle de la lésion. S'il existe une TAG I périphérique à traiter (signes d'infection virale), une destruction superficielle complétera le geste. Il en est de même des lésions vaginales qu'il faut toujours rechercher à la fin de la résection lorsque l'on retire le spéculum.

Il est prudent de mettre un deuxième spéculum pour protéger les parois vaginales latérales en cas de mouvement de la patiente, et ce d'autant que, sous vision colposcopique directe, les mouvements sont amplifiés pour l'opérateur.

Il faut préférer un mouvement latéral de l'anse plutôt qu'un geste de haut en bas (on est alors gêné par la pièce de conisat qui tombe et entrave la fin du geste). Si la lésion est à prédominance antéro-postérieure, une résection de bas en haut peut être réalisée. Il faut commencer 5 mm à l'extérieur de la TAG II et ressortir de même. Le mouvement doit être continu, ni trop rapide (risque de saignement), ni trop lent (risque de sclérose par séquelle de l'effet thermique).

Il faut préférer les résections conoïdes plutôt que cylindroïdes, qui ont plus tendance à entraîner des sténoses.

On peut profiter de la vision colposcopique directe pour appliquer de l'acide acétique dans l'endocol et s'assurer que l'on est bien passé en zone saine. Dans le cas contraire, on peut réaliser une recoupe endocervicale avec une anse plus petite. L'idéal étant bien sûr d'obtenir une seule pièce pour limiter les effets thermiques itératifs. L'examen anatomopathologique en sera également plus fiable.

Afin de réduire le risque de saignement, il faut faire pratiquer une bactériologie si le col est inflammatoire lors de la colposcopie initiale.

La vision colposcopique directe permet aussi de minimiser les effets délétères des éventuels gestes d'hémostase, en visant de manière sélective les vaisseaux qui saignent.

L'idéal est d'utiliser le laser défocalisé qui a peu d'effet en profondeur, à la différence de la boule de cautérisation du bistouri dont on mesure mal l'effet dans les tissus. Si le laser ne suffit pas ou n'est pas disponible, il faut privilégier une hémostase parcimonieuse et « dirigée » au bistouri. Dans le cas contraire, une coagulation forcée de tout le cratère majorera de plusieurs millimètres les effets délétères de la RAD.

En cas de saignement résiduel, une mèche hémostatique résorbable peut être laissée en place.

La pièce opératoire est envoyée « orientée » en anatomopathologie, avec les renseignements sur l'indication.

Des vidéos permettront d'illustrer différentes situations.

Une fiche avec les précautions concernant l'activité sportive et les rapports sexuels est donnée, ainsi qu'une ordonnance pour un traitement hémostatique (acide tranéxamique), en cas de saignements plus abondants que des règles.

La patiente est prévenue qu'elle recevra les résultats histologiques, mais que dans tous les cas une surveillance sera nécessaire en raison du risque de continuation d'évolution ou de récides parfois tardives.

2. La destruction au laser

Les méta-analyses et revues de la littérature montrent soit une absence d'augmentation de la morbidité ou mortalité périnatale après traitement destructeur, soit une augmentation très faible du taux de prématurité avec un risque relatif ajusté en fonction de l'âge, de la parité et du tabagisme, égal à 1,5 (1,3-1,7) [11].

Cette technique est à préférer à l'azote liquide dont on maîtrise mal la profondeur de destruction. Notre impression personnelle étant qu'il existe plus de séquelle cervicale, et en particulier de sténose, qu'avec le laser.

Par contre, l'absence d'examen anatomopathologique impose de ne réserver cette technique que lorsque qu'il n'y a aucun risque de sous-estimer une lésion micro-invasive ou invasive sous-jacente.

Donc cela n'est réservé qu'aux lésions purement exocervicales de petite taille (< 2 quadrants), sans signe de gravité en colposcopie et chez la jeune femme.

Là aussi, la destruction sous vision colposcopique directe est préférable, permettant une destruction « sur mesure ». Il faudra régler la focalisation du rayon laser pour privilégier la vaporisation plutôt que la carbonisation.

3. L'hystérectomie

En traitement de première intention, l'hystérectomie est tout à la fois insuffisante et excessive. Insuffisante en cas de découverte sur la pièce opératoire d'une lésion infiltrante, excessive car elle ne met pas à l'abri d'une récurrence vaginale, avec une fréquence identique à celle d'une conisation en marges saines [12]. Si le risque évolutif d'une VAIN2-3 est mal connu et probablement inférieur à celui d'une CIN2-3, la survenue de ce type d'évolution pose d'abord des problèmes diagnostiques mais aussi thérapeutiques, le traitement d'une VAIN du fond vaginal après hystérectomie étant techniquement plus délicat et exposant au risque potentiel de lésions digestives et urinaires. Pour cette raison, la prise en charge d'une récurrence imposera, à chaque fois que cela est techniquement possible, une nouvelle RAD sous vision colposcopique directe.

CONCLUSION

Pour l'abstention thérapeutique ou la destruction d'une HSIL, un avis d'expert sera privilégié. Dans les autres cas, une RAD est plus un acte colposcopique que chirurgical. La pratique de la résection sous vision colposcopique directe est d'apprentissage simple et le garant d'une économie maximale du tissu réséqué, ce qui limite les risques obstétricaux ultérieurs et améliore la qualité de la surveillance, en réduisant le risque de sténose. Le premier contrôle aura lieu entre 4 et 6 mois après, puis en fonction du frottis, de la colposcopie et/ou du test viral, une surveillance semestrielle ou annuelle sera proposée et cela de manière prolongée, au moins pendant 20 ans.

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Bibliographie

- [1] Kyrgiou M, *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta analys. *Lancet* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
- [2] Marchetta J. Halte aux conisations. *Gyn Obst Fert* 2009; 37 : 213-215
- [3] Insee Références, Insee, estimations de population et statistiques de l'état civil novembre 2014.
- [4] Ostor. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynaecol Pathol* 1993;12:186-192.
- [5] Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus. *eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Mar;65(1): 45-53.
- [6] Castle PE, Sciffman M, Wheele CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical cervical intraepithelial neoplasia grade2. *Obstet Gynecol* 2009;113: 18-25
- [7] Whright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2007 Oct;11(4): 223-39.
- [8] Martin Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database Sust Rev* 2013;12:CD001318.
- [9] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2009 Dec; 114(6):1232-8.
- [10] Carcopino X, Mancini J, Charpin V, *et al.* Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1087-94.
- [11] Baldauf JJ, Baulon E, Thomas V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP-excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:534-40.
- [12] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008 Aug;199(2):113 e1-5.

Prise en charge thérapeutique optimale des lésions glandulaires

J.J. BALDAUF¹ *, G. AVEROUS², L. LECOINTRE¹, E. FALLER¹,
T. BOISRAME¹, C. AKLADIOS YOUSSEF¹
(Strasbourg)

Mots clés : adénocarcinome in situ, lésions glandulaires intra-épithéliales, conisation

L'adénocarcinome *in situ* (ACIS) est une lésion rare dont le potentiel évolutif vers l'adénocarcinome invasif justifie un traitement efficace, mais dont les particularités histo-pathologiques constituent de réelles difficultés thérapeutiques. Après un bref rappel de quelques données épidémiologiques récentes, nous envisagerons successivement les particularités virologiques, anatomopathologiques, cliniques et colposcopiques, qui impactent forcément le choix thérapeutique.

Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - BP 83049 -
67098 Strasbourg cedex

1. Département de gynécologie-obstétrique
2. Service de pathologie

* Correspondance : Jean-Jacques.Baldauf@chru-strasbourg.fr

La prise en charge thérapeutique optimale des lésions glandulaires, que je limiterai aux formes précancéreuses, sera abordée sous un angle très pratique du choix des modalités du traitement conservateur ou non et de la surveillance post-thérapeutique.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES ADÉNOCARCINOMES *IN SITU*

Au Danemark a été notée une augmentation significative de l'incidence de l'ACIS, passant de 3,3 pour 100 000 femmes en 1997 à 11,3 pour 100 000 femmes en 2012. L'augmentation annuelle de ce taux d'incidence a été maximale dans la période 2005 à 2008, en atteignant 8,8 % par an. Cette augmentation a été particulièrement importante pour les femmes jeunes entre 21 et 34 ans [1]. La prévalence des adénocarcinomes parmi les cancers invasifs du col utérin a atteint 26 % en 2012 [1]. Des données nationales australiennes plus récentes (2004-2013), couvrant la période post-vaccinale à partir de 2007, montrent des taux d'incidence d'ACIS stables à 0,1 pour mille chez les femmes jeunes entre 20 et 24 ans et en augmentation significative pour les femmes entre 25 et 34 ans [2]. En Corée, les ACIS ne représentent que 1,7 % des cancers *in situ* du col utérin, alors que la proportion des adénocarcinomes parmi les cancers invasifs est estimée à 8,9 % en 1993 et a augmenté jusqu'à 16,1 % en 2009 [3].

II. PARTICULARITÉS VIROLOGIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES, CLINIQUES ET COLPOSCOPIQUES

Ces particularités sont importantes à connaître, à la fois pour concevoir un dépistage efficace et une surveillance pertinente des femmes traitées.

II.a. Les aspects virologiques

Une étude portant sur les femmes âgées de 15 à 45 ans appartenant au groupe placebo des études d'efficacité d'un vaccin

anti-HPV a montré plus d'un type d'HPV dans 42 % des ACIS et une prévalence des types 16 et/ou 18 de 95 % pour les ACIS survenus chez les femmes âgées de 15 à 26 ans et 100 % pour ceux survenus chez les femmes âgées de 24 à 45 ans [4]. Anderson *et al.* [5] ont noté la présence de l'infection HPV dans 95 % de 22 ACIS. Les types 18 et/ou 45 ont été les plus fréquents avec une prévalence de 77 %, voire 100 %, chez les femmes au-delà de 38 ans. HPV 16 a été noté dans 27 % des cas et des infections multiples ont été notées dans 21 % des cas. Basées sur les données de l'étude ATHENA incluant plus de 40 000 femmes, Monsonogo *et al.* [6] ont montré que 83 % des ACIS sont associés à une infection HPV 16 et/ou 18. Le risque le plus élevé de survenue ACIS est attribué au type 18. Le risque annuel de survenue attribué à ce type viral augmente avec l'âge des patientes. Il passe de 0,9 % entre 25 et 29 ans, à plus de 2,7 % par an au-delà de 30 ans pour HPV 18. Parallèlement, le risque attribuable à HPV 16 est environ trois fois inférieur à celui d'HPV 18, mais présente la même augmentation en fonction de l'âge. Dans une étude de cohorte menée en Suède, un ou plusieurs types d'HPV ont été détectés dans le frottis chez 45 % des patientes atteintes d'un ACIS [7]. Une infection multiple a été notée dans 13 % des cas. Basé sur l'analyse du dernier frottis prélevé immédiatement avant le diagnostic d'adénocarcinome *in situ*, l'HPV 16 a été identifié dans 30 % des cas, l'HPV 18 dans 29 % et l'un et/ou l'autre dans 53 %. L'infection par l'un des autres types d'HPV oncogènes n'a pas été associée à une augmentation significative du risque de survenue d'ACIS [7].

II.b. Les particularités anatomo-pathologiques

Les lésions intraglandulaires de grade inférieur à celui de l'ACIS (LGIN) sont rarement diagnostiquées en raison de leurs modifications cyto-nucléaires minimales. La reconnaissance de ces modifications est difficile en cytologie et en histologie standard. Le diagnostic est de fait soumis à d'importantes variations inter-observateurs. Ces lésions accompagnent souvent les ACIS. Il convient de les rechercher systématiquement lorsqu'une LGIN est diagnostiquée sur biopsie.

Parmi les aspects histologiques évocateurs on note :

- une architecture glandulaire conservée, des papilles intraglandulaires sont possibles ;
- une pseudo-stratification nucléaire, « dépolarisation » nucléaire ;
- un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté, noyaux allongés (aspect sombre des glandes à faible grossissement) ;

- des mitoses et des corps apoptotiques ;
- un cytoplasme peu abondant éosinophile ou légèrement mucosécrétant.

Différents types d'ACIS sont décrits. L'ACIS de type endocervical représente la variante la plus fréquente. Elle est parfois associée à l'ACIS de type intestinal (avec cellules calciformes) ou endométrioïde (sans mucosécrétion). L'ACIS adénosquameux est constitué de cellules de différenciation intermédiaire entre malpighienne et glandulaire. L'ACIS de type tubaire comporte des cellules cylindriques ciliées ressemblant à de la métaplasie tubaire avec une pseudo-stratification et des atypies cyto-nucléaires obéissant aux critères décrits ci-dessus [8]. L'immunomarquage de p16INK4a aide à distinguer les lésions glandulaires bénignes réactionnelles (négatives pour p16INK4a) des lésions glandulaires HPV-induites. La majorité des ACIS/HGIN et LGIN est caractérisée par un marquage diffus dans toutes les cellules aussi bien nucléaires que cytoplasmiques [9, 10]. Par ailleurs, on note un index de prolifération (Ki67 ou Mib 1) très élevé (80 à 100 %), l'absence fréquente des récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone et une expression cytoplasmique d'ACE dans 70 % des cas [8].

Les rares adénocarcinomes non HPV-induits comme l'adénocarcinome de type gastrique (OMS 2014), souvent associé au syndrome de Peutz-Jeghers, sont majoritairement p16INK4a négatifs ou montrent un marquage focal et expriment souvent p53, MUC6 et HIK1083 [11]. Les hyperplasies endocervicales lobulaires sont considérées comme lésions précurseurs de ce type d'adénocarcinome cervical.

Différencier l'ACIS d'un adénocarcinome infiltrant débutant (EIA [*early invasive adenocarcinoma*]) peut être problématique. L'EIA ne dépasse pas 5 mm d'extension en profondeur et 7 mm d'extension horizontale. Il est sans angioinvasions et le taux de métastases ganglionnaires est $< 2\%$ [12].

II.c. Particularités cliniques et colposcopiques

Le pic d'incidence de l'ACIS précède en moyenne de 5 à 8 ans celui de l'adénocarcinome [13, 14]. Une étude de cohorte menée en Suède et portant sur 994 120 femmes suivies en moyenne pendant 6,7 ans a permis de diagnostiquer 118 adénocarcinomes *in situ* et 164 adénocarcinomes. L'âge médian de survenue des adénocarcinomes *in situ* a été de 36 ans, avec des extrêmes entre 20 et 60 ans. Cet âge

est de 7 ans en moyenne plus précoce que celui de la survenue des adénocarcinomes [7].

Environ 50 % (20 à 85 %) des ACIS sont associés à une lésion malpighienne intra-épithéliale. L'étude HPV *Impact Project* analysant les données anatomo-cliniques de 9 119 lésions CIN2+ survenues chez des femmes âgées de 18 à 39 ans montre une prévalence d'ACIS sans CIN associée de seulement 2,3 % [15].

La localisation endocervicale haute constitue une vraie difficulté colposcopique qui est majorée à la fois chez la patiente nullipare avec un orifice cervical étroit et chez la patiente opérée avec un orifice remanié, quelquefois sténosé, et souvent tapissé d'une muqueuse dystrophique fragile saignant plus facilement.

III. TRAITEMENT

Les données de la littérature sont hétérogènes et portent souvent sur des effectifs très faibles. L'hétérogénéité concerne à la fois l'inclusion des patientes (ACIS exclusif ou associé à des lésions épidermoïdes ou un adénocarcinome concomitant, diagnostic établi préalablement lors d'une biopsie ou non), les modalités de surveillance des patientes conisées et la durée du suivi.

III.a. Critères d'appréciation de la qualité de l'exérèse

L'appréciation de la qualité de l'exérèse repose sur l'analyse des marges de la pièce de conisation, et pour certains auteurs sur les résultats d'un curetage endocervical réalisé immédiatement après la conisation.

III.a.1. L'analyse des marges de la pièce de conisation

Afin de permettre un diagnostic précis, la pièce de conisation orientée sera analysée en totalité après avoir été débitée en tranches sagittales parallèles ou en tranches radiaires. Ces tranches sont incluses séparément et analysées selon 2 à 3 niveaux de coupe à des intervalles d'environ 200 µm. Le compte rendu histologique doit informer sur le type histologique de la lésion, son uni- ou multifocalité, son caractère *in situ* ou invasif/début d'invasion, la présence ou non d'angioinvasions, l'extension horizontale et en profondeur, les distances

en millimètres des différentes marges de résection (endocervicale, exocervicale et circonférentielle) et la qualité de l'exérèse avec mention de la présence ou non de la zone de transformation [16].

III.a.2. Le curetage endocervical

Peu d'études concernent le curetage endocervical réalisé durant la conisation pour un ACIS identifié préalablement. Le taux de positivité du curetage endocervical varie selon les auteurs entre 5 et 40 % (moyenne 22 %) [17-21]. Le risque d'ACIS résiduel, en cas de curetage endocervical négatif, varie selon les auteurs entre 6 et 58 % (moyenne 26 %). Parallèlement le risque d'adénocarcinome résiduel est de 0,4 % (1 cas parmi 273 patientes). À l'inverse, la valeur prédictive positive en faveur d'un ACIS ou d'un adénocarcinome est très élevée. Une seule étude montre une supériorité du curetage endocervical par rapport à l'analyse des marges de conisation pour prédire une lésion résiduelle [20].

III.b. Qualité de l'exérèse en fonction du type de conisation

Une revue de la littérature portant sur 29 études incluant 2 398 patientes conisées par différentes méthodes montre un taux moyen de marges non saines de 35,7 % [18, 21-27]. La conisation avec le bistouri froid est analysée dans 19 études incluant entre 20 et 231 patientes. Au total les marges étaient non saines chez 284 des 968 patientes (29,3 %) conisées, avec des extrêmes variant selon les études entre 18,8 % et 41,9 %. La conisation à l'anse diathermique est analysée dans 26 études incluant entre 7 et 195 patientes. Au total les marges étaient non saines chez 506 des 1 203 patientes (42,1 %) conisées, avec des extrêmes variant selon les études entre 25,9 % et 69,2 %. La conisation au laser est analysée dans 9 études incluant entre 4 et 60 patientes. Au total les marges étaient non saines chez 65 des 227 patientes (28,6 %) conisées, avec des extrêmes variant selon les études entre 0 % et 58,3 %.

Globalement, la hauteur du cône est en moyenne plus faible en cas de marge non saine [28, 29]. Contrairement aux études les plus anciennes, le taux de marge non saine n'apparaît plus significativement plus élevé en cas d'électroconisation à l'anse diathermique ou de conisation au laser par rapport à la conisation au bistouri froid [26, 27, 30]. En pratique, le colposcopiste décide de la hauteur du cône à la fois au vu du caractère satisfaisant ou non satisfaisant de la colposcopie (jonction visible ou non visible), de la situation plus ou moins endocervicale de la lésion, mais aussi de la connaissance préalable à la

conisation du diagnostic d'ACIS. Lorsque le diagnostic d'ACIS était préalablement connu, LATIF *et al.* [31] ont rapporté des pourcentages de marges non saines non significativement différentes, de respectivement 20 % pour 30 conisations à l'anse diathermique et 17 % pour 48 conisations au bistouri froid. À l'inverse, lorsque le diagnostic d'ACIS n'était pas préalablement connu, les différences ont été significatives (79 % *versus* 17 %) [31].

III.c. Résultats thérapeutiques

La qualité de l'exérèse (marge saine ou non) impacte le risque de lésion post-thérapeutique. Lorsque la conisation n'est pas en limite saine, on note en moyenne 60 % de lésions glandulaires résiduelles, dont 8 à 20 % d'adénocarcinomes invasifs [24, 29, 32]. À l'inverse, le taux de lésions résiduelles après une conisation avec des marges saines permet d'apprécier le risque auquel sont exposées les patientes qui ne souhaitent pas de traitement complémentaire, notamment en raison d'un désir de grossesse ultérieure. Dans une méta-analyse portant sur 31 études souvent rétrospectives et incluant 266 patientes qui ont bénéficié d'une deuxième intervention dans les 6 mois après une conisation *in sano*, Salani *et al.* ont colligé deux cas (0,7 %) où un adénocarcinome a été diagnostiqué sur la deuxième pièce opératoire [33]. Nous avons colligé 27 études portant sur 349 patientes où en moyenne 21 % d'adénocarcinomes résiduels (extrêmes 0 à 43 %) ont été notés [24, 29, 32, 34, 35], pouvant s'expliquer soit par une analyse imparfaite des marges endocervicales de la conisation, soit par la multifocalité initiale de la lésion, et ne semblant pas liés à la méthode de conisation [21, 36]. Une étude avec un effectif faible a montré un taux de lésions résiduelles nul lorsque la marge endocervicale de tissu sain était au moins égale à 10 mm [19].

III.d. Résultats à long terme et surveillance des patientes conisées pour un ACIS

Les données de la littérature concernant les résultats à moyen et long terme après traitement conservateur sont à la fois peu nombreuses et très hétérogènes. Dans une étude prospective incluant 119 patientes suivies en moyenne pendant 40 mois, 15 lésions glandulaires dont 8 adénocarcinomes ont été diagnostiquées jusqu'à 4 ans après le traitement initial [34, 35]. Nous avons colligé 23 études incluant

711 patientes dont les marges initiales étaient saines dans 94 % des cas (dans certain cas après une deuxième conisation), et dont la surveillance s'étendait en moyenne entre 16 et 60 mois. Au total, 51 récurrences ont été notées : 6,3 % en cas de marges initiales saines et 21,4 % en cas de marges positives. Le risque global moyen d'adénocarcinome était de 1,6 % avec des diagnostics faits au-delà de 5 ans après le traitement initial dans certains cas et facteurs de risque précis identifiables. Il est de ce fait prudent de recommander une surveillance à la fois régulière et longue de toutes les patientes aussi longtemps que l'hystérectomie n'est pas réalisée.

III.e. Recommandations de prise en charge des patientes conisées pour un ACIS

La surveillance des patientes conisées pour un ACIS doit permettre de découvrir suffisamment tôt des lésions résiduelles ou récidivantes après conisation afin de réduire le risque d'évolution vers un cancer invasif. Dans l'étude prospective incluant 119 patientes suivies en moyenne pendant 40 mois par un frottis exo- et endocervical, une colposcopie et un test HPV par *hybride capture II* tous les 6 mois durant les 3 premières années, puis annuellement, le risque de lésion était significativement supérieur en cas de test HPV post-opératoire positif (OR = 3,74 (1,84-7,1). Les valeurs prédictives négatives du test d'hybride capture étaient de 89 % au premier contrôle postopératoire et de 100 % au deuxième contrôle, mais la spécificité n'était que de 50 % [34, 35].

Au vu de ces résultats on peut recommander :

- en cas de conisation non *in sano* diagnostiquée à l'analyse des marges ou au curetage endocervical réalisé conjointement, une deuxième conisation doit être préconisée plutôt qu'une hystérectomie en raison du risque non négligeable d'adénocarcinome invasif et de son risque de sous-traitement notamment paramétrial. Il en est de même en cas de récurrence diagnostiquée lors de la surveillance cyto-colpo-histo ou virologique, même si la biopsie dirigée ne montre qu'un ACIS récidivant ;
- en cas de conisation *in sano*, une hystérectomie totale est recommandée, compte tenu du risque non négligeable de lésions résiduelles ou récidivantes :
 - dont le diagnostic est difficile, voire plus difficile en situation post-conisation ;

- dont le risque de progression vers un cancer est non négligeable ;
- et pour lesquelles les méthodes de surveillance des patientes sont d'une sensibilité imparfaite.

Cette surveillance devrait être limitée dans le temps et une hystérectomie devrait être proposée après la ou les grossesses souhaitées, même si l'ensemble des examens de surveillance étaient normaux depuis la conisation initiale.

CONCLUSION

Les particularités de l'ACIS du col, et plus particulièrement les difficultés de son diagnostic et de sa surveillance, expliquent les modalités thérapeutiques qui privilégient l'exérèse large.

Les fréquences élevées de ces lésions et la sensibilité imparfaite des examens de surveillance postopératoire : cytologie, test HPV, colposcopie, biopsie dirigée ou curetage endocervical, justifient la proposition d'hystérectomie secondaire en l'absence de désir de grossesse ultérieure. À l'inverse le traitement conservateur ne devrait être proposé que chez les femmes avec un désir de grossesse, présentant une lésion limitée dont l'exérèse est en limite saine, et chez qui une surveillance régulière est possible.

En cas de désir de grossesse, la conisation ne peut être considérée comme un geste thérapeutique suffisant que si l'exérèse est complète (idéalement avec une marge endocervicale saine de 10 mm) chez une patiente qui accepte une surveillance postopératoire régulière, tout en étant avertie du risque de récurrence et des performances imparfaites des différents examens de surveillance pour ce type de lésion.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné Professeur Baldauf Jean-Jacques, déclare n'avoir aucun intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TS, Dehlanderoff C, Kirschnner B, Junge J, *et al.* Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997-2012. *Cancer Causes Control* 2015;26:1105-16.
- [2] Robertson G, Robson SJ. Excisional Treatment of Cervical Dysplasia in Australia 2004-2013: A Population-Based Study. *J Oncol* 2016;2016:3056407.
- [3] Oh CM, Jung KW, Won YJ, Shin A, Kong HJ, Jun JK, *et al.* Trends in the incidence of *in situ* and invasive cervical cancer by age group and histological type in Korea from 1993 to 2009. *PLoS One* 2013;8:e72012.
- [4] Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, *et al.* Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;23:1997-2008.
- [5] Andersson S, Mints M, Wilander E. Results of cytology and high-risk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma *in situ*. *Oncol Lett* 2013;6:215-9.
- [6] Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS, *et al.* Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015;137:47-54.
- [7] Dahlstrom LA, Ylitalo N, Sundstrom K, Palmgren J, Ploner A, Eloranta S, *et al.* Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:1923-30.
- [8] Nucci M, Oliva E. *Gynecologic Pathology*. Ed. Goldblum Churchill Livingstone, 2008.
- [9] Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 187-93.
- [10] Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, Cviko A, Loning T, Crum CP. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 2002;33:899-904.
- [11] Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ, McCluggage WG. A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:636-44.
- [12] Loureiro J, Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:453-83.
- [13] Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, *et al.* Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer* 2015; 137:2858-68.
- [14] Tase T, Okagaki T, Clark BA, Twiggs LB, Ostrow RS, Faras AJ. Human papillomavirus DNA in glandular dysplasia and microglandular hyperplasia: presumed precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:1005-8.
- [15] Hariri S, Johnson ML, Bennett NM, Bauer HM, Park IU, Schafer S, *et al.* Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States. *Cancer* 2015;121:2775-81.
- [16] Horn LC, Beckmann MW, Follmann M, Koch MC, Mallmann P, Marmitz S, Schmidt D. S3 guidelines on diagnostics and treatment of cervical cancer: Demands on pathology. *Pathologe*. 2015;36:585-93.
- [17] Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-53.
- [18] Booth BB, Petersen LK. Can adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix be treated safely by conisation in combination with endocervical curettage? *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;35:683-7.
- [19] Goldstein NS, Mani A. The status and distance of cone biopsy margins as a predictor of excision adequacy for endocervical

adenocarcinoma *in situ*. Am J Clin Pathol 1998;109:727-32.

[20] Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, *et al.* Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma *in situ*. Gynecol Oncol 2002;87:129-32.

[21] Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC, *et al.* Cervical conization of adenocarcinoma *in situ*: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol 2014;210:366 e1-5.

[22] Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. Gynecol Oncol 2002;86:365-9.

[23] Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix—a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1543-8.

[24] Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:100-3.

[25] Li Z, Zhao C. Long-term follow-up results from women with cervical adenocarcinoma *in situ* treated by conization: an experience from a large academic women's hospital. J Low Genit Tract Dis 2013;17:452-8.

[26] Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart CJ, Semmens J, Codde J, *et al.* Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma *in situ*: What is the gold standard? Gynecol Oncol 2015;137:258-63.

[27] Taylor JS, Panico V, Caputo T, Gerber D, Gupta D, Pirog E, *et al.* Clinical outcomes of patients with adenocarcinoma *in situ* of the cervix treated by conization. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35:641-5.

[28] Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S, Quereux C. [Persistence and recurrence of *in situ* cervical adenocarcinoma after primary

treatment. About 121 cases]. Gynecol Obstet Fertil 2008;36:616-22.

[29] Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, Rice LW, *et al.* Cervical adenocarcinoma *in situ*: the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol 2007;197:195 e1-7; discussion e7-8.

[30] van Hanegeem N, Barroilhet LM, Nucci MR, Bernstein M, Feldman S. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma *in situ* of the cervix. Gynecol Oncol 2012;124:72-7.

[31] Latif NA, Neubauer NL, Helenowski IB, Lurain JR. Management of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. J Low Genit Tract Dis 2015;19:97-102.

[32] Dalrymple C, Valmadre S, Cook A, Atkinson K, Carter J, Houghton CR, *et al.* Cold knife versus laser cone biopsy for adenocarcinoma *in situ* of the cervix—a comparison of management and outcome. Int J Gynecol Cancer 2008;18:116-20.

[33] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol 2009;200:182 e1-5.

[34] Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, *et al.* Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma *in situ* (AIS) of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2007;106:170-6.

[35] Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, *et al.* Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol Oncol 2012;124:490-5.

[36] Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma *in situ* of the cervix. Gynecol Oncol 2007;107:316-9.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Sixième partie
Ménopause



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Ménopause : le syndrome génito-urinaire (GSM) et les traitements œstrogéniques topiques

C. HOCKÉ
(Bordeaux)

Mots clés : atrophie vulvaire, syndrome génito-urinaire, GSM, hormonothérapie locale, ménopause

INTRODUCTION-DÉFINITION [1]

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (GSM) correspond à la nouvelle terminologie de l'atrophie vulvo-vaginale (VVA) décidée lors d'une réunion des sociétés *North American Menopause Society* (NAMS) et *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) en 2014 à Chicago.

La prévalence globale du syndrome est très diversement appréciée, entre 10 % et plus de 50 % des femmes ménopausées.

Centre Aliénor d'Aquitaine - Groupe hospitalier Pellegrin -
Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction -
Place Amélie Raba-Léon - 33076 Bordeaux cedex

Correspondance : claud.hocke@chu-bordeaux.fr

La prévalence retenue dans l'étude *Women's health initiative* (WHI) correspond à 27 % des femmes ménopausées.

Le GSM comprend une collection de symptômes pas forcément pathologiques et de signes associés à la décroissance des estrogènes et autres stéroïdes. Il dépasse cependant le concept de carence œstrogénique pour inclure des symptômes en rapport avec le vieillissement.

Trois groupes peuvent ainsi être détaillés :

- symptômes vulvo-vaginaux : sécheresse, brûlures, irritation ;
- symptômes sexuels : dysurie (par manque de lubrification) ;
- symptômes urinaires : urgenturie, infection urinaire à répétition, prolapsus pelvien.

Sur le plan du traitement local, la majorité des prescriptions correspond à des ovules vaginaux mis en place avec un applicateur. Une enquête chez les patientes montre que les femmes seraient disposées à faire un effort financier si elles pouvaient obtenir des ovules de plus petit volume et si l'on pouvait éviter les phénomènes de pertes vaginales ou d'irritation en rapport avec l'application de ces ovules [2].

En ce qui concerne l'évolution des ventes de topiques vaginaux, celles-ci sont passées de 9 % en 2003 à 19 % en 2012, avec une utilisation plus prononcée après 65 ans [3].

I. MANAGEMENT [4]

Il faut insister pour que les praticiens abordent les symptômes du GSM avec les patientes car, selon leurs profils psychologiques, une grande partie d'entre elles n'abordera pas ce sujet lors de la consultation, alors qu'elles souffrent réellement de ces symptômes. La connaissance de ces troubles permettra un traitement qui devra commencer le plus tôt possible, avant que les anomalies d'atrophies ne deviennent irréversibles.

Il faudra également insister pour que les thérapeutiques soient poursuivies assez longtemps pour maintenir les bénéfices.

Les différentes thérapeutiques envisageables sont :

I.a Thérapeutiques hormonales

Thérapeutiques hormonales locales

- **Œstrogénothérapie locale**

Elle correspond au traitement « standard » du GSM.

L'œstrogénothérapie locale agit en augmentant le PH vaginal, l'index de maturation de l'épithélium et en restaurant la flore vaginale.

Sur le plan galénique, de nombreuses formes existent : ovules, anneaux, crème (Tableau I).

Tableau I - Thérapeutiques hormonales locales

Dénomination commerciale	DCI	Forme galénique
COLPOTROPHINE® Remboursement SS : 30 %, 4,36 € (20 capsules) et 4,41 € (tube)	Promestriène (300 mg/tube, 10 mg par capsules)	Crème vaginale (1 application/jour pendant 3 semaines puis tous les 2 jours) Capsules vaginales (1 capsule/jour pendant 20 jours) (retirées du marché le 20/10/16) Diffusion < 1 % dans la circulation
FLORGYNAL® Remboursement SS : 30 %, 3,13 € (14 gélules)	Bacille de Döderlein, estriol (0,2 mg), progestérone	Gélules vaginales (2/jour pendant 20 jours puis 1/jour) Diffusion non chiffrée
GYDRELLE® Remboursement SS : 30 %, 3,11 €	Estriol Crème vaginale à 0,1 % (tube de 30 g dont 30 mg d'estriol)	Crème vaginale (1 application/jour de 1 g de crème) (butée) et vulvaire puis tous les 2 jours pendant 3 semaines
PHYSIOGINE® Remboursement SS : 30 % crème (4,05 €), 10 % ovules (2,91 € les 15), 30 % capsules (4,31 € les 30)	Estriol Crème vaginale à 0,1 % (tube 15 mg) Ovule à 0,5 mg Comprimés à 1 mg	Crème vaginale (1 application de 0,5 g de crème (trait rouge)/jour pendant 3 semaines puis 2 jours/semaine) Ovules (1 ovule/jour pendant 3 semaines puis 2/semaine) Comprimés : ½ à 1,5/jour
TROPHICRÈME® Remboursement SS : 30 %, 4,54 €	Estriol 30 mg (crème vaginale à 0,1 %)	Crème vaginale (1 application vaginale (1g, marque rouge) et 1 application vulvaire par jour pendant 1 semaine puis 1 application tous les 2 jours pendant 3 semaines)
TROPHIGIL® Remboursement SS : 30 %, 3,5 € (boîte de 14)	Bacille de Döderlein, estriol (0,2 mg), progestérone	Gélules vaginales (1 gélule matin et soir pendant 20 jours puis 1 gélule/jour) Diffusion systémique non chiffrée
ESTRING® (non remboursé)	Estradiol 2 mg	Anneau vaginal : 90 jours Diffusion systémique (CE2) = 10 pg/ml

La méta-analyse de Suckling (Cochrane) en 2006 montre [5] :

- qu'il n'existe pas de différence d'efficacité quelle que soit la forme galénique ;
- qu'il existe une amélioration significative des symptômes par rapport aux placebos ou aux gels non hormonaux ;
- qu'il y a plus d'effets secondaires avec les produits contenant des œstrogènes conjugués équins synthétiques (ECE) ;
- qu'il y a intérêt à prescrire des faibles doses d'hormonothérapie locale, car l'ensemble des études montre la persistance d'une efficacité sur l'atrophie vulvo-vaginale, avec une diminution des effets secondaires, en particulier une diminution du passage systémique.

Les effets systémiques et endométriaux de l'ensemble des produits ont été étudiés, que ce soit :

- pour l'estradiol : effet endométrial suivi sur un an avec un taux d'hyperplasie de 0,52 % ;
- pour passage sanguin : effet supra-physiologique avec un dosage d'estradiol de 25 mcg mais jamais observé avec un dosage à 10 mcg (à préférer).

En ce qui concerne l'estradiol contenu dans l'anneau Estring®, les taux d'estradiol après un pic à la 3^e heure sont en moyenne égaux à 10 pg/ml sur l'ensemble des 90 jours de traitement.

L'estriol est le produit le plus utilisé en Europe. La plupart des produits en contiennent 0,5 mg mais des essais avec des doses de 0,2 et 0,03 mg ont montré une absence de perte d'efficacité avec une diminution des risques systémiques.

En ce qui concerne le promestriène une seule étude non contrôlée sur 17 patientes montre que les niveaux circulants hormonaux ne sont pas affectés par le traitement malgré une grande variation individuelle des doses.

• Ovules de déhydroépiandrostérone (DHEA) [6]

La DHEA est commercialisée sous le nom de Prastera aux États-Unis : un ovule journalier à la dose de 6,5 mg/jour pendant un an serait efficace. Ce produit n'entraîne pas d'augmentation des taux plasmatiques d'estradiol et son action se fait par une métabolisation locale au niveau de l'épithélium vaginal (intra-endocrinologie). L'administration vaginale de DHEA a un effet supérieur au placebo pour tous les paramètres de la vulvovaginite atrophique et augmenterait également la libido par diminution de la dyspareunie. Le traitement est proposé sur 12 semaines.

Traitements hormonaux pris par voie générale [4]

- **Tibolone (voie orale)**

La tibolone a des effets œstrogéniques favorables sur le vagin et la vessie.

- **Ospemifène (SERM-Osphena®)**

Il s'agit d'un produit pris par voie orale autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2013, dont l'indication est la VVA modérée à sévère (en particulier dyspareunie) chez la patiente non candidate à une thérapeutique locale.

La prise d'un comprimé (60 mg) par jour est poursuivie jusqu'à un an, avec une efficacité supérieure au placebo sur les symptômes de la VVA et des effets secondaires modérés (le plus fréquent correspond à des bouffées de chaleur qui représentent 7 %). Le médicament est contre-indiqué en cas d'antécédent thrombo-embolique ou de cancer hormono-dépendant.

- **Bazedoxifène + ECE estrogènes conjugués équins (Duavive) (TSECs)**

La posologie est d'un comprimé par jour « pendant la durée la plus courte... ». L'efficacité serait portée par les ECE et la prévention mammaire par le SERM. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue aux États-Unis et en Europe. Le produit est commercialisé en France depuis juillet 2016. L'association avec le SERM n'entraîne pas d'efficacité supérieure à la prescription isolée d'un œstrogène conjugué.

I.b. Thérapeutiques non hormonales [1, 5, 7]

Ces thérapeutiques correspondent à des lubrifiants et hydratants qui sont des médicaments de première intention en cas de VVA.

On ne dispose pas d'étude randomisée concernant l'ensemble de ces produits et comparant leur efficacité entre eux ou à d'autres produits.

Le contenu des lubrifiants correspond soit à de l'eau, de l'huile, du silicone ou de l'acide hyaluronique.

Les produits contenus dans les hydratants comportent un polymère polycarbophile bio-adhésif qui retient l'eau.

On a également proposé des ovules d'ocytocine vaginale.

En dehors d'une large gamme de lubrifiants et d'hydratants, d'autres thérapeutiques ont été proposées :

- alimentations riches en soja ;
- génistéine (50 mg/jour pendant 12 mois) ;
- black cohosh ;

- gel normalisateur de PH ;
- réintroduction de lactobacilles.

Le laser CO₂ fractionné est actuellement une thérapeutique alternative nouvelle qui semble pouvoir obtenir de bons résultats dans les symptômes de VVA. La réalisation de 3 séances espacées de 30 jours permet d'améliorer l'épaisseur du vagin et sa vascularisation. Il est intéressant chez les patientes ayant une contre-indication à l'hormonothérapie locale, comme par exemple celles ayant eu un cancer du sein présentant une VVA sous anti-aromatase.

I.c. En pratique [8]

Il faut insister sur l'intérêt d'une activité sexuelle régulière (permet l'augmentation de la vascularisation vaginale, une distension vaginale, un apport de prostaglandines et d'acides gras).

La deuxième action générale est d'insister sur l'arrêt du tabagisme qui va également améliorer les symptômes de VVA.

Ensuite la prescription de première intention correspond à des lubrifiants à la demande et des hydratants 3 fois par semaine, pendant une période qui peut être prolongée de 3 mois à un an.

En cas d'efficacité insuffisante, **les topiques œstrogéniques** peuvent être prescrits par voie locale ; **il s'agit du traitement le plus efficace.**

Le produit le plus utilisé en France est le promestriène. Il faut en tout cas utiliser des doses faibles permettant des effets systémiques minimaux et un estradiol plasmatique bas. Le traitement doit être prescrit quotidiennement pendant 3 semaines, puis 2 fois par semaine en entretien.

I.d. Autres produits [8]

- Huiles essentielles ;
- probiotiques (utilisation recommandée de produits avec *Lactobacillus gasseri* et *rhamnosus*) en adjuvant dans la vaginite récidivante ;
- lubrifiants lipidiques ;
- pectine ;
- phytoestrogènes en topique (isoflavones).

II. CAS PARTICULIERS DES PATIENTES AYANT EU UN CANCER HORMONO-DÉPENDANT [9]

En cas d'échec des traitements hydratants, on proposera (hors AMM) soit des doses ultrabasses de topiques œstrogéniques vaginaux (œstradiol 7,5 à 10 mcg ou promestriène), soit un traitement par ospemifène (en principe effet favorable du SERM).

Une thérapie androgénique par ovules de DHEA semble être également une solution favorable, en raison de l'absence de modification des taux plasmatiques d'œstradiol. Enfin un traitement physique avec le laser CO₂ vaginal fractionné et des interventions psychosociales peuvent être proposés à la patiente.

CONCLUSION [10]

La fréquence du GSM reste sous-estimée, à la fois en raison d'un certain nombre de patientes peu enclines à aborder ce sujet avec le praticien, mais également de praticiens qui n'abordent pas ces paramètres dans le suivi des femmes ménopausées.

Les conclusions de l'*European Menopause and Andropause Society* (EMAS) sont les suivantes.

1. Les symptômes de VVA sont fréquents et peuvent altérer la qualité de vie.
2. Des faibles doses locales d'œstrogènes sont efficaces.
3. Il n'y a pas d'intérêt de rajouter un progestatif aux doses utilisées.
4. Chez une patiente prenant des inhibiteurs de l'aromatase et présentant des symptômes de VVA, les traitements de première ligne sont les hydratants et lubrifiants car les données sur la sécurité des topiques œstrogéniques à faibles doses sont peu nombreuses.
5. Il n'y a pas de durée prédéfinie du traitement. La VVA récidive cependant souvent à l'arrêt du traitement local.
6. L'ospemifène est un nouveau traitement par voie orale. Son indication est le traitement de la VVA modérée à sévère chez la femme ménopausée qui n'est pas candidate à un traitement par œstrogénothérapie locale.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Claude Hocké, déclare n'avoir aucun intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas* 2015; 82(3):308-13.
- [2] Mattsson LA, Ericsson A, Bogelund M, Maamari R. Women's preferences toward attributes of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Maturitas* 2013; 74(3):259-263.
- [3] Holm E, Aaltonen K, Heikkinen AM, Tiihonen M. From systemic hormone therapy to vaginal estrogen – a nationwide register study in Finland, 2013-2012. *Maturitas* 2014;78(4):293-297.
- [4] Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA. Genitourinary syndrome of menopause : an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Jul 26. Sous presse.
- [5] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD001500. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD001500.
- [6] Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt M, Balsaer J, Moynour E. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23(3):243-56.
- [7] Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016; 19(2):151-161.
- [8] Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Spanish Menopause Society. Maturitas* 2014 Jun;78(2):146-50.
- [9] Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer* 2015 Dec;15(6):413-20.
- [10] Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Simoncini T, van der Schouw Y, Tremollieres F. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *EMAS. Maturitas* 2012 Oct;73(2):171-4.

Col utérin et ménopause

L. BOUBLI*, X. CARCOPINO TUSOLI
(Marseille)

Mots clés : col, cancer, dysplasie, cancer, frottis, ménopause

À la ménopause, la surveillance gynécologique générale est souvent moins bien pratiquée, y compris pour le col.

La pathologie est cependant assez fréquente à cette période de la vie et les modifications liées à l'âge et à la privation hormonale rendent plus difficile l'évaluation du col.

Hôpital Nord Marseille - Service de gynécologie-obstétrique - Boulevard P. Dramard - 13015 Marseille

* Correspondance : Leon.BOUBLI@ap-hm.fr

I. LES MODIFICATIONS DU COL À LA MÉNOPAUSE [1]

L'atrophie est liée à la carence hormonale ; elle touche l'épithélium malpighien qui s'amincit et perd la maturation glycogénique avec une raréfaction des couches représentées essentiellement par les cellules basales et parabasales.

Il y a une augmentation de la teneur en collagène et une diminution de l'hydratation avec une fibrose du chorion [2].

L'atrophie épithéliale débute sur la zone de transformation et atteint l'exocol.

La jonction pavimento-cylindrique a tendance à remonter dans l'endocol.

L'orifice externe est parfois sténosé, avec comme conséquences une évaluation plus difficile et la possibilité de phénomènes rétentionnels sus-jacents d'importance variable mais pouvant aller jusqu'à une pyrométrie [3, 4].

Les modifications cellulaires

Les dystrophies kératosiques peuvent être présentes et une véritable kératinisation peut se rencontrer du fait de traumatisme (frottement chronique lors d'un prolapsus cervical).

Un aspect dyscaryose est assez fréquent avec des modifications nucléaires (augmentation de volume des noyaux et densification de la chromatine) pouvant poser des problèmes d'interprétation, notamment du fait des réactions inflammatoires associées avec des cellules vacuolisées [1, 5].

Les remaniements métaplasiques de la zone de transformation périjonctionnelle peuvent être immatures, très inflammatoires, en apparence atypiques.

II. LA COLPOSCOPIE APRÈS LA MÉNOPAUSE [6,1]

Elle est rendue plus difficile du fait de ces modifications.

L'examen est moins confortable en raison de l'atrophie et de la perte de souplesse du vagin.

Le col diminue de volume.

Sans préparation, les réseaux vasculaires sont étroits, avec parfois des aspects de pétéchies, d'érosion ou des séquelles de traumatismes avec ulcération pouvant donner de faux aspects invasifs.

La muqueuse devient moins papillaire et la jonction est moins souvent visible ; globalement 28 %, mais avec une aggravation avec l'âge (40,3 % entre 50 et 59 ans, 26 % de 60 à 69 ans, 3,8 % de 70 à 79 ans, série de J.C. Boulanger) [6].

L'épithélium est plus mince et l'imprégnation par le lugol est moindre car les cellules sont pauvres en glycogène.

Il faut souvent utiliser des artifices : préparation par une estrogénothérapie locale, frottis endocervicaux (cytobrosse), curetage endocervical, écartement du col (pince languette, écouvillon, écarteurs de Kogan).

On peut évoquer l'intérêt du test HPV en cas d'anomalie cytologique mineure (bas grade, ASC-US) sur col inexplorable du fait de son excellente valeur prédictive négative.

Enfin en dernier recours, la conisation peut se trouver justifiée.

III. LA PATHOLOGIE CERVICALE APRÈS LA MÉNOPAUSE

L'atrophie muqueuse s'accompagne d'une plus grande fragilité, notamment aux infections.

À ce titre, l'infection par HPV tardive persiste plus longtemps et s'accompagne plus souvent de lésions dysplasiques.

Après la ménopause, l'évolution des lésions intrépithéliales est marquée par une moindre régression et un risque d'aggravation [7].

La situation est encore plus péjorative chez les patientes ménopausées infectées par le VIH avec une stabilité dans 40,8 % des cas, une régression dans 35,71 % des cas, une progression dans 23,81 % et un délai médian de 5 ans dans la survenue d'une lésion de haut grade après la ménopause [8].

Il faut rappeler l'importance d'une évaluation cervicale chez les patientes explorées pour métrorragie post-ménopausique même avec un frottis normal, chez lesquelles des anomalies histologiques cervicales (non invasives) ont été retrouvées dans 19,9 % [9].

L'estrogénothérapie locale peut diminuer le taux d'ASC-US [10].

Si le pic d'incidence de la pathologie prénéoplasique est en préménopause (38,3 ans), l'incidence du cancer invasif augmente avec l'âge (âge moyen 55 ans) [11].

Par ailleurs, la mortalité est plus élevée chez les patientes les plus âgées [11].

La survie nette du cancer du col est la proportion de patientes survivant après diagnostic de cancer si la seule cause de décès possible était le cancer du col. Elle varie selon l'âge au diagnostic, passant de 80 % dix ans après le diagnostic chez les femmes de moins de 45 ans à 39 % pour celles de 75 ans et plus [11, 12].

Pour ces dernières, la mortalité la plus élevée survient immédiatement après le diagnostic.

Cette moindre survie peut être le résultat d'un diagnostic tardif, de formes évoluées, chez des patientes qui n'ont pas bénéficié au cours de leur vie génitale du suivi gynécologique tel qu'il a existé à partir des années 1960 [13].

La ménopause pourrait être un facteur de récurrence (variable indépendante) chez les patientes ayant un cancer du col sans invasion ganglionnaire (HR 14,1 ; 95 % CI : 3,7-53,6 ; $p < 0,001$) [14].

IV. LE DÉPISTAGE DE LA PATHOLOGIE CERVICALE

La recommandation est la suivante [15] :

Après 65 ans, il n'est plus recommandé de poursuivre le dépistage, sous réserve que le « suivi ait été régulier et que les deux précédents frottis soient négatifs ; cette conduite est à adapter selon le contexte clinique et les conditions de vie ».

Elle peut apparaître en contradiction avec les données citées plus haut concernant l'incidence et le pronostic de la pathologie cervicale chez les patientes plus âgées.

Un deuxième pic d'incidence d'infection HPV semble se produire après la ménopause (12,6 % après 65 ans). Ce pic est inconstant et concerne surtout certaines populations identifiées sur le plan socio-économique [16, 17].

Dans l'enquête CRISAP 2002, 62 % des cancers sont dépistés après 65 ans [18].

Une étude française de 2012 [19] plaide pour une poursuite du dépistage après 65 ans en argumentant que le taux de frottis pathologique était de 14,2 ‰ dans cette population, avec des frottis évocateurs de cancer dans 1,4 ‰, plus de frottis ASC-US et bas grade entre 65 et 70 ans ($p = 0,037$) et plus d'anomalies évocatrices d'un cancer après 70 ans ($p = 0,02$).

Trois virgule quatre pour mille patientes avaient une lésion évocatrice d'un cancer du col au frottis et 1,4 ‰ présentaient ce type de frottis alors qu'elles avaient bénéficié d'un suivi antérieur régulier.

Après 70 ans, les probabilités d'anomalies cytologiques étaient significativement réduites par rapport aux femmes de 65 à 70 ans (RR = 0,78, IC 95 ‰ [0,65-0,93]).

La moindre participation au dépistage des patientes plus âgées a souvent été soulignée.

L'auto-prélèvement à domicile, avec recherche d'HPV, pourrait être utile jusqu'à 69 ans chez les patientes qui ne bénéficieraient pas du frottis [20].

D'une manière générale, les performances du test HPV (notamment pour la spécificité) sont améliorées chez les patientes après 50 ans pour les ASC-US, les frottis évoquant une lésion de bas grade ou de haut grade [21].

V. AU TOTAL [15]

« La forte diminution du risque de développer un cancer du col utérin après 65 ans avec un rapport bénéfice-risque du dépistage qui deviendrait défavorable est la raison principale motivant l'arrêt du dépistage après 65 ans.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé d'interrompre le dépistage par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de plus de 65 ans, sous réserve que les deux précédents frottis aient été négatifs.

La revue de la littérature publiée par la HAS en 2010 rapportait que les recommandations nord-américaines préconisaient de proposer un frottis cervico-utérin de dépistage après 65 ans aux femmes n'ayant pas bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus à intervalle régulier ou si un résultat normal pour les trois derniers frottis ne pouvait être documenté.

Chez une femme âgée de 65 à 70 ans, un frottis cervico-utérin de dépistage pourra être proposé dans les cas suivants :

- impossibilité de vérifier si les deux derniers frottis qui ont été faits chez cette femme étaient normaux ;*
- absence de suivi gynécologique régulier et aucun frottis identifié dans les 3 années ayant précédé l'âge de sortie du dépistage ».*

CONCLUSION

Après la ménopause, la pathologie cervicale est toujours présente et même plus sévère.

Sa prise en charge doit tenir compte de plusieurs points :

- les modifications cytologiques et histologiques liées à la privation hormonale rendent l'évaluation plus complexe, notamment pour la colposcopie ;
- les patientes sont moins souvent surveillées et il faut insister sur la nécessité d'un dépistage ;
- la survenue de phénomènes hémorragiques doit faire envisager une évaluation cervicale ;
- la limite d'âge du frottis, fixée à 65 ans, peut être remise en cause dans certaines situations.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Sopena-Bonnet B. Pathologie du col et du vagin après la ménopause : quelques pathologies spécifiques, mais surtout des particularismes dans l'approche diagnostique et dans les indications thérapeutiques *mt Médecine de la reproduction. Gynécologie endocrinologie* 2008;10(6):399-403.
- [2] Hutchins CJJ. The effect of exogenous steroids, pregnancy and the menopause on the connective tissue of the cervix. *J Obstet Gynecol* 1987;7(4):242-244.
- [3] Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006;55:334-337.
- [4] El-Agwany AS. Huge postmenopausal pyometra: a complication of non-specific atrophic endometritis with senile cervical changes. *Climateric* 2016: sous presse.
- [5] Tranbaloc P. Métaplasie et CIN de haut grade. Difficultés diagnostiques. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:845-9.
- [6] Douvier S. SFCPCV. www.miniseminaires.com/

wp-content/.../Pleniere-3-Exploration-du-col-menopause

[7] Ostör A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia of critical review. *Int J Gynaecol Pathol* 1993;12:186-92.

[8] Ceccaldi PF, Ferrera C, Coussy F, Mechler C, Meier F, Crenn-Hebert C, Mandelbrot L. Dysplasies cervicales chez les patientes ménopausées traitées par le VIH. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010;39(6):466-470.

[9] Gerbaldo D, Cristoforoni P, Leonea M, Casciaro L, Baracchini P, Fulcheri E. The incidental finding of abnormal cervical histology in postmenopausal patients. *Maturitas* 1995;21(2): 115-120.

[10] Medina M, Leira J, Sanchez S, Peiro R, Rodellar L. Local estrogenic therapy in patients with ASC-US. Review 2011-2013. *Maturitas* 2015;81(1):144-190.

[11] La situation du cancer en France en 2012. Collection États des lieux & connaissances. INCa. Novembre 2012.

[12] Woronoff AS, Guizard AV, Trétarre B. Cancer du col, survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Février 2016:197.

[13] Francim-HCL-InVS-INCa. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur INCa 2013. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus.

[14] Fregnani J, Latorre M, Novik P, Lopes AF, Soares F. Menopausal status: A possible predictive factor for recurrence in women with cancer of the uterine cervix without pelvic lymph node

metastasis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009;146: 204-209.

[15] HAS. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Juin 2013.

[16] Herrero R, Castle PE, Schiffman M. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191: 1796-807.

[17] Wain G. The human papillomavirus (HPV) vaccine, HPV related diseases and cervical cancer in the post-reproductive years. *Maturitas* 2010;65:205-209.

[18] Enquête CRISAP 2002. Lésions précancéreuses et cancer du col utérin diagnostiqués par le frottis cervical en Île-de-France. *Bull Epidemiol* 2005;2:5-6.

[19] Meyer R, Lemays AL, Guy X, Mathevet P, Folri M. Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col utérin après 65 ans ? *Bull cancer* 2012;99(4):409-15.

[20] Piana L, Leandri FX, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. L'auto-prélèvement à domicile pour recherche du papillomavirus à risque. Campagne expérimentale du département des Bouches-du-Rhône. *Bull cancer* 2011;98:723-731.

[21] Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;3:CD008054.

Traitement hormonal de ménopause et mastopathies bénignes

G. PLU-BUREAU*, C. FAGOT, L. MAITROT-MANTELET,
J. HUGON-RODIN, A. GOMPEL
(Paris)

Résumé

Pendant la période de la périménopause, environ une femme sur deux serait porteuse d'une mastopathie bénigne, parfois symptomatique mais le plus souvent asymptomatique. Il s'agit principalement d'une mastopathie fibrokystique. Les fibroadénomes complexes, les lésions prolifératives et la présence d'atypie sont les atteintes histologiques les plus à risque de cancer du sein. Le risque de lésions bénignes du sein après utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) reste faible. Bien que le THM soit associé à une discrète augmentation du risque de cancer du sein, très peu d'études évaluent ce risque chez les femmes ayant des lésions bénignes préexistantes. L'utilisation d'un THM doit donc être discutée chez les patientes suivies pour une mastopathie bénigne en évaluant précisément la balance bénéfico-risque du traitement hormonal proposé.

Mots clés : mastopathies bénignes, ménopause, traitement hormonal de ménopause, fibroadénome, mastopathie fibrokystique

Université Paris Descartes – Hôpital Port-Royal - Unité de gynécologie endocrinienne -
123 boulevard Port-Royal - 75014 Paris

* Correspondance : genevieve.plu-bureau@aphp.fr

INTRODUCTION

Les maladies bénignes du sein comportent une large variété de pathologies dont les relations avec un risque ultérieur de cancer du sein dépendent de caractéristiques histologiques assez précises [1, 3]. Le caractère prolifératif et la présence d'atypies cellulaires sont les deux aspects histologiques les plus à risque. Le recours croissant à la mammographie conduit à la réalisation de biopsies mammaires de plus en plus nombreuses. Les relations entre les différentes lésions histologiques et le risque de cancer du sein sont donc importantes à déterminer. Par ailleurs, le traitement hormonal de ménopause augmente modérément le risque de cancer du sein. La question de savoir s'il peut être utilisé chez les femmes ayant eu une mastopathie bénigne avant la ménopause est donc importante.

I. CLASSIFICATION ANDI DES MASTOPATHIES BÉNIGNES

Le terme de mastopathies bénignes inclut un vaste et hétérogène spectre de lésions variant selon leur histologie et leur histoire naturelle. Elles surviennent à tous les âges, plus généralement entre la puberté et la ménopause. Les deux mastopathies bénignes les plus fréquentes sont la mastopathie fibrokystique et le fibroadénome.

La bonne connaissance de l'anatomie et des différentes structures cellulaires de la glande mammaire, de son origine embryologique et de son évolution physiologique contribuent à expliquer les variations anatomiques et les pathologies mammaires survenant aux différents âges de la vie [4]. La classification la plus récente des maladies mammaires distingue les simples variations de la normale en relation avec des anomalies mineures du processus de développement normal de la glande mammaire des véritables pathologies mammaires. Ainsi le concept de classification ANDI (*Aberrations of normal development and involution*), proposé par Hughes, Mansel et Webster, lie la physiologie, l'histologie et la pathologie [5, 6]. Ce concept est basé sur la distinction et l'évolution du sein normal, par rapport à celui légèrement anormal et au sein pathologique. Cette distinction permet de fournir une explication claire aux patientes, les rassurant le plus généralement, ou leur proposant un traitement adapté souvent mineur lorsqu'il s'agit

d'un simple écart à la normalité, et parfois plus lourd en cas de véritable pathologie mammaire.

Le tableau I résume cette classification aux différents âges de la vie reproductive.

Tableau I - Classification ANDI selon les trois phases fondamentales de l'évolution du sein au cours du temps (adapté de la référence 3)

Présentation clinique/ Stade	Processus normal Physiologie	Aberration Anomalie bénigne	Pathologie
Début de la vie reproductive (15-25 ans)	Développement lobules Développement stroma Éversion mamelon	Adénofibrome Hypertrophie de l'adolescente Inversion du mamelon	Adénofibrome géant Polyadénomatoze Gigantomastie Abcès sous aréolaire/Fistulisation
Vie reproductive mature (25-40 ans)	Changements menstruels cycliques Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Mastodynies/nodularités cycliques Écoulement mamelonnaire sanglant	Mastodynie invalidante
Involution (35-55 ans)	Involution lobulaire Involution canalaire : - Dilatation - Sclérose Turnover épithélial	Macrokystes Lésions sclérosantes Ectasie canalaire Rétraction mamelonnaire Hyperplasie épithéliale simple	Mastites périductales/abcès Hyperplasie avec atypies

Les phénomènes d'involution constituent le dernier stade d'évolution de la glande mammaire. C'est pendant cette période que surviennent les lésions potentiellement à risque de cancer du sein. Les phénomènes d'hyperplasie peuvent être d'origine canalaire ou lobulaire, avec ou sans atypies.

II. INCIDENCE DES MASTOPATHIES BÉNIGNES

L'incidence des pathologies bénignes mammaires est difficile à évaluer. Celle-ci dépend du type de mastopathie. Il existe des données concernant essentiellement les deux principales mastopathies : le fibroadénome (FA) et les mastopathies fibrokystiques (MFK).

II.a. Fibroadénome

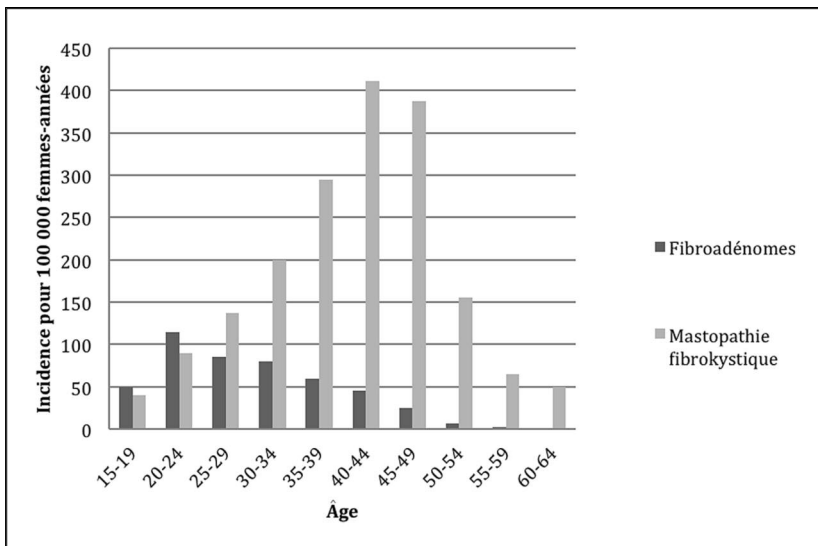
La prévalence du FA est estimée à 10 %. Il existe un pic d'incidence estimé à 115/100 000 années-femmes entre 20 et 24 ans [7]. Cependant, l'estimation de l'incidence varie selon les études, ce qui s'explique par le fait que la plupart des données proviennent de séries anciennes de fibroadénomes dont le diagnostic n'a pas toujours été confirmé par un examen histologique mais qui reposait sur l'aspect radiologique, alors que les techniques d'imagerie étaient moins performantes qu'aujourd'hui. Les constatations autopsiques montrent une fréquence nettement supérieure à celle observée dans les grandes cohortes épidémiologiques. Ainsi, l'incidence cumulée de FA entre 15 et 25 ans est de 15-23 % dans les séries autopsiques, de 7 à 13 % dans les cliniques spécialisées et seulement de 2,2 % dans les études épidémiologiques [2, 8]. L'incidence du FA est donc effectivement sous-estimée pour plusieurs raisons : d'une part, il est asymptomatique dans 25 % des cas sans nodule cliniquement palpable ni douleur mammaire ; d'autre part, sa taille est fréquemment inférieure à un cm ce qui rend son dépistage parfois difficile, d'autant plus si la densité mammaire est importante.

II.b. Mastopathie fibrokystique

La MFK regroupe plusieurs entités différentes importantes à prendre en compte, notamment vis-à-vis du risque ultérieur de cancer du sein. La première définition proposée par Cooper était uniquement clinique [9]. Elle a évolué au cours du temps. Comme pour le FA, les données varient en fonction du type de population étudiée et du type de lésions analysées. Ainsi dans une revue de 8 séries autopsiques, la prévalence de la MFK était de 58,5 % [7]. Cette fréquence aussi élevée a incité certains auteurs à parler des MFK comme une « non-maladie » [10]. Mais ce chiffre, élevé dans les séries autopsiques, chute à 8,8 % dans les études épidémiologiques [7]. L'incidence de la MFK augmente progressivement avec l'âge et passe de 137 pour 100 000 femmes-années entre 25-29 ans, à un pic d'incidence maximal de 411 entre 40-44 ans [7]. L'incidence diminue ensuite progressivement et passe de 387 entre 45-49 ans à 150 entre 50-54 ans.

La figure 1 représente les différences d'incidences de ces deux pathologies en fonction de l'âge.

Figure 1 - Incidence des fibroadénomes et des mastopathies fibrokystiques en fonction de l'âge. Adapté de Goehring et Morabia [7]



III. MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

III.a. Fibroadénome et risque de cancer du sein

Classiquement, les fibroadénomes n'étaient pas associés au risque de cancer du sein. Cependant, il existe différents types de fibroadénomes. Ainsi, les fibroadénomes complexes sont associés à une faible augmentation du risque de cancer.

Dupond et Page ont mené une étude rétrospective sur 1 835 patientes suivies pour des fibroadénomes mammaires afin d'évaluer leur risque de cancer du sein [11]. Dans cette étude, il a été rapporté que le risque de cancer du sein était augmenté en cas de fibroadénomes complexes (présence de kystes, adénose sclérosante, métaplasie apocrine ou calcifications épithéliales). Cette augmentation est d'autant plus importante que le tissu adjacent au FA comporte des atteintes prolifératives ou chez les patientes ayant un antécédent familial de cancer du sein. Le risque de cancer du sein était plus important chez

les patientes ayant eu une biopsie mammaire pour fibroadénomes (RR : 2,17 [1,5-3,2 ; IC à 95 %]. En cas de fibroadénome complexe, ce risque était de 3,1 fois (1,9-5,1) et 3,72 en cas d'antécédent familial de cancer du sein. La présence de prolifération cellulaire avec atypies majorait d'autant plus ce risque qui augmentait alors à 7,3 (2,2-24). Histologiquement, les lésions prolifératives étaient significativement plus fréquemment retrouvées dans le tissu mammaire adjacent des fibroadénomes complexes par rapport aux fibroadénomes simples ($p = 0,002$).

Une étude plus récente a été menée chez des patientes âgées de 18 à 85 ans ayant eu des biopsies mammaires entre 1967 et 1991, incluses dans la cohorte « *Mayo Clinic Benign Breast Disease* » [12, 13]. Des FA simples ont été trouvés dans 85,9 % des cas et des FA complexes dans 14,1 % des cas. La présence d'hyperplasie atypique était 4 fois supérieure en cas de FA complexes comparativement aux FA simples, respectivement 6 % *versus* 1,6 %, $p < 0,01$. La présence d'hyperplasie atypique dans les fragments de biopsie était associée de façon significative au risque de cancer du sein : RR : 4,4 en l'absence de FA, et 4,07 en cas de FA simple. Le risque relatif de cancer du sein chez les patientes ayant un FA (tous types confondus) était de 1,6 (95 % CI 1,38-1,85), similaire aux patientes ayant eu une biopsie sans fibroadénome (1,51 [1,4-1,63]). La présence de FA complexe était associée à un risque de cancer du sein plus élevé que celui de la population générale (RR 2,27 [1,63-3,10]). En fait cette étude a bien souligné que cette augmentation était liée aux lésions associées au FA. Le nombre de lésions histologiques complexes associées au FA complexe (telles que des kystes de plus de 3 mm, de l'adénose sclérosante, des calcifications épithéliales et la présence de métaplasie papillaire apocrine) est déterminant dans le risque de cancer du sein. Ainsi le risque de cancer du sein était de 2,67 (1,52-4,33) si 2 lésions et de 7,77 (3,13-15,99) si 3 lésions retrouvées.

III.b. MFK et risque de cancer du sein

Les travaux de Dupont et Page des années 1980 ont permis de clairement distinguer les caractéristiques histologiques à risque ultérieur de cancer du sein. Ainsi, le caractère prolifératif et les atypies sont les deux principales entités histologiques analysées dans les études épidémiologiques en lien avec ce risque [14]. Une méta-analyse récente évalue ces risques à partir des études épidémiologiques publiées jusqu'en 2011 [15]. Le tableau II résume les résultats de cette synthèse.

Tableau II - Résultats de la méta-analyse de Dyrstad [15]

Type de mastopathies bénignes	Nombre d'études	Odds ratio (IC à 95 %)
Mastopathie bénigne sans précision	10 études	2,07 (1,64-2,61)
Lésion non proliférative	8 études	1,17 (0,94-1,47)
Lésion proliférative sans atypie	15 études	1,76 (1,58-1,95)
Lésion proliférative avec atypie	13 études	3,93 (3,24-4,76)

Ces données sont confirmées par les études épidémiologiques récentes. Ainsi l'étude menée en Espagne par Castells *et al.* a analysé 545 171 femmes, de 50 à 69 ans, suivies par des mammographies tous les 2 ans [16]. La présence de mastopathies bénignes était associée au risque de cancer du sein (RR 2,51 [2,14-2,93]). Les lésions prolifératives avec atypies étaient associées de façon plus importante au risque de cancer du sein que les lésions prolifératives sans atypie, avec respectivement des risques relatifs à 4,56 (2,06-10,07) *versus* 3,58 (2,61-4,91).

Les données de l'étude de cohorte menée par la « Mayo Clinic » confirment aussi qu'un diagnostic d'hyperplasie avec atypie avant 45 ans est associé à un risque significativement augmenté de cancer du sein [17]. Par ailleurs, plus le nombre de foyers d'hyperplasie avec atypie est important, plus le risque de cancer du sein est augmenté ($p < 0,001$) avec un risque de 7,6 (5,36-10,49) en cas de 3 foyers d'hyperplasie avec atypie [18]. Le risque cumulé croît avec le temps écoulé depuis le diagnostic d'hyperplasie avec atypie, passant de 4,7 % à 5 ans à 23,9 % à 25 ans. Dans les vingt-cinq années suivant le diagnostic d'hyperplasie atypique, le risque absolu de développement de cancer du sein est de 30 %. Ces résultats ont été confirmés par la combinaison des données de deux études de cohorte (Nashville et Mayo Clinic) permettant de plus de distinguer les atypies lobulaires des atypies canalaies [19]. Les risques de cancer du sein étaient significativement augmentés selon la présence de 1, 2 ou ≥ 3 foyers d'hyperplasie atypique canalaies (RR 2,65 ; 5,19 et 8,94 respectivement $p < 0,001$) et lobulaires (2,58 ; 3,49 et 4,97 respectivement $p < 0,001$).

Enfin, l'équipe de Work *et al.* a montré que chez 815 patientes suivies prospectivement, le risque de cancer est 4,4 fois supérieur en cas d'hyperplasie atypique associée à une densité mammaire élevée (BIRADS 3 ou 4) par rapport aux patientes sans hyperplasie et avec une densité mammaire faible, BIRADS 1 ou 2 [20].

IV. THM ET RISQUE DE MASTOPATHIES

Très peu d'études ont analysé l'influence du THM sur le risque de mastopathies bénignes.

Les données de la *Women Health Initiative* (WHI) ont été analysées par l'équipe de Thomas Rohan et ont permis d'évaluer chez les 16 608 femmes ménopausées de la WHI-I (essai randomisé comparant 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins associé à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone *versus* placebo) le risque de mastopathies bénignes associé à ce THM [21]. Le risque de développer une mastopathie bénigne, validée histologiquement, associée à la prise de ce THM était significativement augmenté (RR 1,4, [1,35-2,25]) par rapport aux patientes du groupe placebo. L'estimation du risque de cancer du sein en fonction de la présence d'atypie ne montre pas d'augmentation de risque probablement par manque de puissance. Ces résultats sont identiques dans la WHI-II (essai comparant 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins *versus* placebo) [22].

Par ailleurs, l'équipe de Yen-en a mené un essai randomisé chez 212 femmes ayant toutes une mastopathie fibrokystique [23]. Les patientes ont été randomisées en 5 groupes : conjugués équins oraux 0,625 mg/j seuls (n = 22) ou associés à 5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone (n = 46) ; 50 µg/j d'estrogènes par voie transdermique seuls (n = 32) ou associés à 5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone (n = 32) et de la tibolone 2,5 mg/j en continu (n = 32). Seule a été observée une diminution significative de la taille des kystes dans le groupe tibolone ($2 \pm 3,68$ mm *versus* $7,56 \pm 2,4$ mm, $p < 0,001$).

V. THM ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

La première grande méta-analyse ayant évalué le risque mammaire associé à l'utilisation d'un THM a été publiée par le groupe d'Oxford en 1997 qui, à partir des résultats de 51 études rassemblant 52 705 cas de cancer du sein et 108 411 femmes témoins, a conclu à une augmentation significative du risque au-delà de cinq ans d'utilisation, avec un risque relatif à 1,3 [24]. Les résultats de la WHI ont confirmé ces résultats. En effet, les données la WHI-1 montrent une augmentation significative du risque de cancer du sein associé au THM, avec un RR à 1,55 (1,41-1,70) [25]. Ce sur-risque augmente avec

la durée du traitement. Si le THM combiné augmente le risque de cancer du sein, les résultats de la WHI-2, suggèrent que le traitement estrogénique seul n'induit aucune augmentation significative de ce risque voire une diminution [26]. Mais la proportion de femmes obèses, à plus fort risque de cancer du sein que les femmes minces, était plus élevée dans la WHI-2, ce qui pourrait contribuer à expliquer l'absence d'effet délétère du THM à base d'estrogènes seuls. L'étude de cohorte E3N [27], ayant suivi 80 377 femmes sur une durée moyenne de 8,1 ans, a permis d'évaluer plus spécifiquement l'impact des THM utilisés en France. Dans cette étude, aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été observée chez les femmes utilisant l'association œstradiol percutané et progestérone naturelle ou son dérivé proche, la dydrogestérone, dans les 5 à 10 premières années d'utilisation. En revanche, la prise d'œstradiol associée à un progestatif de synthèse augmente le risque (RR = 1,69 ; IC 95 % : 1,50-1,91).

VI. MASTOPATHIES - THM ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

À notre connaissance, une seule étude a été publiée analysant l'utilisation d'un THM chez les femmes ayant une mastopathie bénigne sur le risque de cancer du sein. Avec un suivi moyen de 20 ans, totalisant 190 845 années-femmes, ces auteurs n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes prenant un THM, et qui étaient suivies pour une mastopathie bénigne vérifiée histologiquement. Aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été observée en fonction de la durée d'utilisation du THM [28].

Les données de la WHI-II ont permis d'évaluer le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un antécédent de mastopathie bénigne. Dans cette étude, l'effet des estrogènes conjugués équinés seuls est différent sur le risque de cancer du sein chez les femmes avec ou sans antécédent de mastopathie ($p = 0,01$). Le risque est significativement plus élevé chez les femmes avec antécédent de mastopathie par rapport aux femmes sans antécédent de mastopathie [26].

CONCLUSION

Le traitement hormonal de la ménopause est actuellement prescrit chez les femmes ayant un syndrome climatérique intense. L'utilisation d'un THM chez les femmes ayant une mastopathie bénigne a fait l'objet de très peu d'études. La décision d'utilisation de ce traitement dans ce contexte clinique doit tenir compte du type histologique de la mastopathie bénigne et de son impact sur le risque de cancer du sein. L'évaluation de la balance bénéfico-risque doit être minutieuse et global tenant compte des autres bénéfices potentiels de ce type de traitement.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Wellings SR, Jense HM & Mascum MG. An atlas of subgross pathology of the human breast with reference to possible precancerous lesions. *J Nat Cancer Inst.* 1975 ;55:231-273.
- [2] Santen RJ, Mansel R. Benign Breast Disorders. *The New England Journal of Medicine.* 2005. 353:275-85.
- [3] Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Benign disorders and diseases of the breast. Third Edition Eds Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Saunders Elsevier 2009.
- [4] Mansel RE *et al.* Breast anatomy and physiology. In; Benign disorders and Diseases of the breast. EdS: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT 3rd Edition Saunders WB 2009; pp 25-40.
- [5] Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987; 2: 1316-19.
- [6] Mansel RE *et al.* Aberrations of normal development and involution (ANDI): a concept of benign breast disorders based on

- pathogenesis. In; Benign disorders and Diseases of the breast. EdS: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT 3rd Edition Saunders WB 2009; pp 41-56.
- [7] Goehring C, Morabia A. Epidemiology of breast diseases, with special attention to histologic types. *Epidemiologic Reviews*. 1997; 19(2):310-27.
- [8] Hughes LE, Mansel RE, Webster DJTW. Fibroadenoma and related tumors. In; Benign disorders and Diseases of the breast. EdS: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT 3rd Edition Saunders WB 2009; pp 81-106.
- [9] Cooper A. Illustrations of diseases of the breast. Part I: London Longman, Rees, Orme, Brown and green; 1829.
- [10] Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast--a non disease? *N Engl J Med*. 1982; 307:1010-4.
- [11] Dupont WD, Page DL, Parl FF *et al*. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331:10-5.
- [12] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH *et al*. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353:229-37.
- [13] Nassar A, Visscher DW, Degnim AC *et al*. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153:397-405.
- [14] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
- [15] Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Feb;149(3):569-75.
- [16] Castells X, Domingo L, Corominas JM, *et al*. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast diseases: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149:237-44.
- [17] Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, *et al*. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Feb;7(2):211-7.
- [18] Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372:78-89.
- [19] Degnim AC, Dupont WD, Radisky DC, *et al*. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. *Cancer*. 2016 Jun 28. doi: 10.1002/cncr.30153. [Epub ahead of print].
- [20] Reimers LL, Crew KD, Terry MB. Atypical hyperplasia of the breast. *N Engl J Med*. 2015;372:1270-1.
- [21] Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, *et al*. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep;17(9):2337-43.
- [22] Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT *et al*. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:563-71.
- [23] Yenen MC, Dede M, Goktolga U, Kuçuk T, Pabuçcu R. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy. *Climacteric*. 2003;6:146-50.
- [24] Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 11;350: 1047-59.
- [25] Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL *et al*. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:526-35.
- [26] Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK *et al*. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:476-86.
- [27] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11.
- [28] Dupont WD, Page DL, Parl FF *et al*. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1277-83

La baisse du THM peut-elle faire craindre une augmentation des fractures ostéoporotiques ?

F. TRÉMOLLIÈRES
(Toulouse)

Résumé

Depuis la publication et la médiatisation importante des résultats de l'étude Women's health initiative (WHI) il y a plus de 10 ans, les prescriptions du traitement hormonal de la ménopause (THM) ont chuté de manière importante dans tous les pays occidentaux et notamment en France. La carence estrogénique de la ménopause représente un des facteurs physiopathologiques majeurs de l'ostéoporose post-ménopausique, ce qui soulève la question des conséquences osseuses potentielles de la moindre utilisation du THM. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques pour la France mais des études réalisées aux États-Unis montrent une augmentation significative de l'incidence fracturaire, en particulier des sites osseux riches en os trabéculaire (poignet, côtes, vertèbres) associée à la baisse des THM. Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu de l'estrogéno-dépendance majeure du tissu osseux, qui est étayée notamment par l'efficacité du THM à réduire l'incidence fracturaire de femmes même à faible risque osseux. L'évaluation du risque fracturaire doit donc représenter un élément important de la prise en charge des femmes en début de ménopause et nécessite d'être pris en compte dans la

Hôpital Paule de Viguier - Centre de ménopause et maladies osseuses métaboliques -
330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

balance bénéfice-risque du THM, en particulier chez celles qui abordent leur ménopause avec déjà une augmentation de leur risque fracturaire.

Mots clés : ostéoporose post-ménopausique, fracture, carence estrogénique, facteurs de risque, densité minérale osseuse, traitement hormonal de ménopause

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution de la masse minérale et des altérations de la micro-architecture et exposant à un risque accru de fracture.

Les fractures sont l'expression clinique de la maladie et les formes les plus emblématiques sont représentées par les fractures de l'extrémité inférieure du radius (fracture de Pouteau-Colles), des vertèbres dorso-lombaires, de l'extrémité supérieure de l'humérus et de l'extrémité supérieure du fémur (ESF). Leur incidence augmente avec l'âge, notamment pour les fractures de l'ESF, avec une augmentation exponentielle à partir de l'âge de 75 ans, c'est-à-dire en moyenne 20 à 25 ans après l'installation de la phase post-ménopausique.

L'ostéoporose touche plus de 200 millions de personnes dans le monde. En France, on estime que l'incidence annuelle des fractures vertébrales est de l'ordre de 60 000 à 120 000 et de 50 000-80 000 pour celle des fractures de l'ESF, pour un coût d'environ 3 milliards d'euros. L'accroissement prévisible de la fréquence de l'ostéoporose dans les 25 prochaines années, en partie en raison du vieillissement de la population, tout comme ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité en font donc un problème de santé publique au même titre que d'autres pathologies liées au vieillissement.

L'ostéoporose post-ménopausique est la forme clinique la plus commune de l'ostéoporose primitive.

La publication il y a 10 ans de l'étude randomisée WHI [1] a représenté un tournant majeur pour la prise en charge hormonale de la phase post-ménopausique. La balance bénéfice-risque des THM et leurs conditions de prescription ont été remises en cause par les autorités de santé. Les dernières recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de janvier 2006 pour la prévention de l'ostéoporose [2] soulignent ainsi que le THM ne peut être indiqué que s'il existe des troubles climatériques, la durée de la prescription étant fonction de ces troubles ou chez une femme non symptomatique, en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements de l'ostéoporose.

De fait, l'utilisation des THM a chuté dans tous les pays industrialisés, avec en France une baisse de plus de 70 % des prescriptions entre 2002 et 2012. De plus, et au-delà d'une moindre utilisation, les modalités des THM ont été modifiées avec une baisse des posologies estrogéniques et une durée de traitement plus courte.

On peut donc s'interroger sur les conséquences de telles modifications pour la prise en charge des femmes après la ménopause et en particulier pour la prévention de l'ostéoporose.

Rappelons en effet que la carence estrogénique est le déterminant physiopathologique majeur de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle entraîne une activation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité. Il en résulte une augmentation globale du remodelage osseux lié au couplage physiologique entre les activités cellulaires des ostéoclastes et des ostéoblastes. Néanmoins, la formation osseuse ne peut pas compenser l'hyper-résorption osseuse, ce qui a pour conséquence directe une accélération de la perte osseuse. L'augmentation du remodelage osseux est également à l'origine d'altérations de la micro-architecture, avec désorganisation, amincissement des travées osseuses et risque de rupture [3-5]. Ces perturbations sont parfois présentes très précocement dès le début de la carence hormonale pour ne s'atténuer qu'à distance de la ménopause. L'hyper-remodelage osseux représente ainsi en tant que tel, et au-delà de la diminution quantitative du capital osseux, un facteur clé du déterminisme fracturaire ultérieur.

Toutes ces modifications sont plus marquées au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres, extrémité inférieure du radius) qui est le plus sensible aux variations hormonales du début de la ménopause.

THM ET PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Les estrogènes ont largement fait la preuve de leur efficacité pour prévenir la perte osseuse et les anomalies micro-architecturales liées à la ménopause. L'étude WHI a confirmé sans ambiguïté l'efficacité du THM pour diminuer l'incidence des fractures ostéoporotiques à tous les sites osseux [6]. Ainsi, en valeur absolue et pour 5 ans de traitement, l'épargne fracturaire était globalement de 47 fractures pour 10 000 femmes traitées par an. L'incidence des fractures du poignet, qui étaient les plus fréquentes, a diminué de manière significative avec 18 fractures du poignet en moins pour 10 000 femmes par an (189 fractures dans le groupe THM *versus* 245 fractures dans le groupe placebo). La réduction était également significative pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (5 fractures en moins pour 10 000 femmes par an), ainsi que pour les tassements vertébraux symptomatiques (6 fractures en moins pour 10 000 femmes par an).

Il est, de plus, important de souligner que le THM est, à ce jour, le seul traitement qui a fait la preuve de son efficacité dans une population à faible risque de fracture, comme en témoigne une incidence 10 à 15 fois plus faible dans l'étude WHI que dans les grands essais thérapeutiques de l'ostéoporose. Seules 10 à 12 % des femmes présentaient une ostéoporose densitométrique (T score < - 2,5), malgré un âge moyen de 63 ans, ce qu'il faut avant tout rapprocher du fort pourcentage de surcharge pondérale et d'obésité de la population.

Il était donc logique de supposer qu'une moindre utilisation du THM en début de ménopause pourrait avoir pour conséquence une augmentation de l'incidence des fractures ostéoporotiques.

Toutes les études densitométriques avaient déjà montré que l'arrêt du THM était associé à une reprise évolutive de la perte osseuse, avec une cinétique de perte variable selon l'âge des patientes, le site osseux considéré, la durée antérieure de prise du traitement et les doses utilisées. Globalement, le bénéfice densitométrique disparaît dans les 3 à 5 ans suivant l'arrêt d'un THM, en particulier sur les sites osseux riches en os trabéculaire (vertèbres, poignet). Plusieurs études d'observations déjà anciennes avaient également souligné la perte de l'effet anti-fracturaire après 5 ans d'arrêt du THM [7, 8]. Plus récemment, une analyse complémentaire de l'étude E3N [9] a montré que la perte de l'effet protecteur osseux du THM n'était observée qu'au-delà de 5 ans de traitement, sous réserve que celui-ci ait été

poursuivi au préalable pendant au moins 5 ans (HR = 0,83 ; IC 95 % [0,69-0,99]). Le risque fracturaire apparaissait néanmoins plus élevé que celui observé pour des périodes d'arrêt de moins de 5 ans (HR = 0,68 [0,50-0,92]) et surtout que celui des femmes toujours traitées (HR = 0,65 [0,57-0,75]).

De manière plus intéressante, nous disposons actuellement des données issues de plusieurs études sur l'évolution du risque fracturaire, réalisées aux États-Unis dans les années post-WHI.

Dans une étude longitudinale [10] réalisée en Californie chez 80 955 femmes de plus de 60 ans (moyenne : 68,8 ans), l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) a été évaluée entre 2002 et 2008. Au cours de cette période, l'utilisation du THM a diminué de 85 % à 18 %. Parallèlement, on retrouve une augmentation significative de l'incidence annuelle standardisée pour l'âge des FESF de 3,9 à 5,67/1 000 femmes. Le risque fracturaire était corrélé positivement à l'âge et négativement à l'indice de masse corporelle (IMC), avec une augmentation du risque associée à la durée d'arrêt du traitement. Par comparaison aux femmes qui ont poursuivi le THM, celles qui l'avaient interrompu avaient une augmentation du risque de FESF de 52 % après 2 ans d'arrêt, de 64 % après 3 ans et de 77 % après 5 ans d'arrêt. Cette augmentation du risque était fonction du statut osseux avec, par comparaison au risque des femmes ayant un T-score supérieur à - 1 à l'arrêt, un risque 7,6 fois plus élevé en cas de T-score inférieur à - 2,5 (HR = 7,59 ; IC 95 % [4,53-12,7]) et 2,5 fois plus, en cas de T-score compris entre - 1 et - 2,5 (HR = 2,54 [1,51-4,27]). Ces résultats n'ont pas été modifiés après ajustement pour la prise de bisphosphonates dont la prévalence a augmenté de 8 % à 23 % dans le même temps.

Ils confirment les résultats d'une étude épidémiologique antérieure [11] réalisée à partir d'une importante base de données aux États-Unis qui avait comparé l'incidence des fractures entre la période pré- (2000-2002) et post-WHI (2003-2005) chez des femmes de 40 à 69 ans. Neuf cent dix-neuf mille trois cent quatre-vingt neuf femmes ont ainsi été étudiées à partir de 2000, ce nombre augmentant jusqu'à 2 872 372 en 2005. Plus de 43 000 fractures ont été colligées, avec une augmentation significative de leur fréquence dans la période 2003-2005 par rapport à la période 2000-2002 où l'incidence fracturaire était restée stable. L'augmentation la plus importante concernait les fractures du poignet avec une majoration de 44 % de leur incidence, ajustée pour l'âge entre 2004 et 2005 par rapport à la période de référence initiale. Même si cette étude n'est pas exempte de biais, il est logique de penser que

l'augmentation du nombre des fractures observées peut être rapprochée de la baisse importante du nombre de femmes recevant un THM dans les années post-WHI. Et ce d'autant que dans le même temps, le dépistage de l'ostéoporose a progressé tout comme la disponibilité des autres traitements, facteurs de nature en principe à diminuer l'incidence fracturaire.

Ces résultats contribuent à apporter un éclairage supplémentaire sur la balance bénéfico-risque du THM en confirmant une fois de plus la relation étroite existant entre ménopause et risque fracturaire.

Il apparaît de plus en plus évident que la faible utilisation actuelle du THM va s'accompagner rapidement d'une augmentation importante de l'incidence des fractures ostéoporotiques, en particulier de celles des sites osseux riches en os trabéculaire (poignet, vertèbres, côtes) et chez des femmes relativement jeunes, de moins de 65 ans, dans un premier temps. C'est ce que nous voyons tous les jours en pratique et il est à craindre que le nombre de femmes jeunes présentant déjà une fragilité osseuse ne fasse qu'augmenter dans les années à venir.

Cette diminution a par ailleurs conduit à augmenter et décaler vers les femmes les plus jeunes les prescriptions des autres traitements de l'ostéoporose et notamment des bisphosphonates. Or, pour la majorité des femmes abordant leur ménopause en bonne santé, le risque fracturaire à 10 ans ne justifie quasiment jamais, en dehors de quelques exceptions, une telle prescription. Nous ne disposons d'aucune étude étayant l'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates chez des femmes jeunes à faible risque de fracture. De plus, la médiatisation là également de certains effets secondaires rares (ostéonécrose de mâchoire, fracture atypique du fémur...) ou autres polémiques (ranélate de strontium) ont biaisé les messages et conduit à une baisse globale des prescriptions. Cette baisse s'intègre ainsi dans une problématique plus générale qui est celle du recul du dépistage de l'ostéoporose. La faute en revient pour partie à des messages déformés sur la nature de la maladie (l'ostéoporose est une maladie « normale » du vieillissement), sur son retentissement réel (sous-estimation de la morbidité des fractures vertébrales), sur l'intérêt de l'évaluation du risque et des traitements.

À l'inverse, il n'est pas question de revenir à la situation antérieure à l'étude WHI et de prescrire systématiquement le THM à toutes les femmes ménopausées. L'évaluation du risque fracturaire est actuellement de mieux en mieux codifiée. Nous disposons des outils permettant de dépister les femmes qui abordent leur ménopause avec

déjà une diminution de leur capital osseux et/ou une perte osseuse évolutive, et qui sont les plus à même de bénéficier avec le THM d'une véritable démarche de prévention primaire. Une réévaluation régulière de la réponse osseuse et de la balance bénéfice-risque du THM permet ultérieurement d'envisager, si nécessaire, un relais avec les autres traitements de l'ostéoporose et notamment le raloxifène, lorsque la durée du THM est jugée suffisante et/ou la balance bénéfice-risque moins favorable qu'en début de ménopause [12].

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt financier ni de liens durables ou permanents.

- Interventions ponctuelles : laboratoires Lilly France, MSD, Serelys Pharma, TEVA.
- Intérêts indirects : les partenaires industriels impliqués dans l'organisation des Journées annuelles du Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (GEMVi - www.gemvi.org) et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO - www.grio.org).

Bibliographie

- [1] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- [2] Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. AFSSAPS Actualisation janvier 2006. <http://agmed.sante.gouv.fr>
- [3] Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Étude longitudinale des effets de la ménopause sur la perte osseuse en début de ménopause. *Press Med* 1994; 23:1069-73.
- [4] Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007; 41:111-8.
- [5] Wehrli FW, Ladinsky GA, Jones C et al. In vivo magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol. *J Bone Miner Res* 2008;23:730-40.
- [6] Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
- [7] Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
- [8] Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
- [9] Engel P, Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Risk of osteoporotic fractures after discontinuation of menopausal hormone therapy: results from the E3N cohort. *Am J Epidemiol* 2011;174:12-21.
- [10] Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-7.
- [11] Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009;16:77-83.
- [12] Trémollières F, Pouillès JM, Ribot C. Proposition d'une stratégie de prévention du risque fracturaire en début de ménopause. *Gyn Obstet Reprod* 2009;37:50-6.

Les bénéfiques moins connus du THM

G. ANDRÉ
(Strasbourg)

Résumé

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est prescrit d'abord pour lutter contre les troubles climatiques. Il s'accompagne néanmoins de bénéfices non négligeables tels que la prévention de l'ostéoporose et des fractures (c'est clairement démontré), la prévention du risque cardio-vasculaire (c'est de moins en moins contestable) et probablement aussi du vieillissement cérébral et cognitif. Les récepteurs aux estrogènes étant ubiquitaires, la carence hormonale et sa correction affectent bien d'autres organes. Nous retiendrons trois domaines, en raison de leur importance en santé publique. La prévention du cancer colorectal dont le pronostic est bien plus mauvais que celui du cancer du sein. Le bénéfice cutané avec la prévention et l'amélioration de la cicatrisation des plaies chroniques, un vrai problème chez les personnes âgées. Enfin la prévention des apnées du sommeil, à l'origine d'accidents du travail et de la circulation et d'un vieillissement cardio-métabolique accéléré. Malheureusement les résultats de la Women's Health Initiative (WHI) ont jeté un tel discrédit sur le THM qu'entreprendre des études pour en montrer les bénéfices reste encore aujourd'hui une mission très compliquée voire impossible.

Mots clés : ménopause, THM, cancer colorectal, cicatrisation cutanée, apnées du sommeil

15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

Correspondance : gabriel.andre2@wanadoo.fr

INTRODUCTION

Le THM est d'abord prescrit pour lutter contre les troubles climatériques liés à la carence estrogénique. Les bénéfices attendus sont la disparition des bouffées de chaleur et des sueurs, l'amélioration des troubles du sommeil, de la libido et de la sécheresse vaginale, bref une amélioration de la qualité de vie directement ressentie par les femmes. D'autres bénéfices, souvent d'importance, accompagnent la prise du traitement. Certains sont directement perceptibles par la femme comme l'amélioration des troubles urinaires, le maintien de la qualité de la peau alors que d'autres sont imperceptibles et ont des conséquences plus lointaines comme la réduction de la perte osseuse, la diminution de l'incidence du diabète et, maintenant admis, la prévention de l'athérome et des maladies cardiovasculaires. Les récepteurs aux estrogènes (RE) sont ubiquitaires, ce que souligne le grand nombre des organes concernés par la carence et la restauration d'une ambiance estrogénique. Parmi les bénéfices moins connus du THM, nous en retiendrons trois en raison de leur importance en santé publique. Le THM fait souvent peur en raison du risque majoré de cancer du sein qui lui est attaché, mais personne n'évoque la protection du cancer colorectal très probable, même si nous ne disposons pas d'études randomisées en dehors de la WHI. Notre deuxième sujet concernera le maintien de l'intégrité de l'enveloppe cutanée et surtout l'amélioration de la cicatrisation, la prévention des ulcères variqueux et des escarres que pourrait permettre le THM. Le dernier sujet envisagera la place du THM dans la prévention des apnées du sommeil, cause de somnolence diurne et d'accident de la circulation.

I. THM ET CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents, il arrive en troisième place et plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année [1]. Le cancer colorectal a une incidence plus faible chez la femme comparativement à l'homme, quelle que soit la tranche d'âge. L'hypothèse avancée est que l'exposition plus forte aux estrogènes chez la femme pourrait conférer un rôle protecteur [2]. Récemment une association inverse a été trouvée entre les estrogènes endogènes et le cancer colorectal chez les femmes en post-ménopause,

suggérant que les estrogènes endogènes apportent une protection vis-à-vis du cancer colorectal alors que la progestérone n'est pas associée à une variation de ce risque [3]. Cette étude cas-témoins est la première du genre. Elle est en contradiction avec d'autres études plus anciennes, de plus faible puissance. Mais outre un nombre élevé de patientes, le dosage des œstrogènes a été réalisé au moyen d'un bio-essai de référence (le *gold standard*) et a été ajusté à la plupart des facteurs de risque, ce qui donne à cette étude un crédit que les études antérieures n'avaient pas.

Les études épidémiologiques suggèrent un effet protecteur des hormones féminines vis-à-vis du cancer colorectal de 20 à 40 %. Trois méta-analyses ont été publiées. Celles de Lin [4] est la plus récente et a rassemblé toutes les études disponibles jusqu'en 2010. Trois points essentiels se dégagent : une protection a été observée uniquement chez les femmes en cours d'utilisation du THM, il n'y a pas de différence évidente suivant les modalités d'administration, traitement cyclique ou combiné, voie orale ou transdermique, et les traitements longs s'accompagnent d'une protection majorée.

Parmi les études les plus importantes, la *Nurse Health Study* [5] analyse les données d'une cohorte de 59 000 infirmières depuis 40 ans. Au cours d'un suivi sur une période de 14 ans, 470 femmes ont développé un cancer colorectal et 838 des adénomes colorectaux distaux. Un THM en cours d'utilisation était associé à une diminution du risque de cancer colorectal RR 0,65 (0,50-0,83). Cette association était de moindre importance chez les anciennes utilisatrices RR = 0,84 (0,67-1,05) et disparaissait complètement 5 ans après l'arrêt du THM. Chez celles prenant le traitement, une longue durée d'utilisation (≥ 5 ans) ne s'accompagnait pas d'une protection supplémentaire. À noter également une réduction de 26 % du risque d'adénome de plus de 1 cm. Dans une autre étude [6] de 7 700 femmes, 34 % de réduction du risque était observée chez les utilisatrices récentes de THM, comparativement aux non utilisatrices. Le risque ne différait pas suivant la durée du THM, la dose d'estrogènes conjugués équinés (ECE) et la voie d'administration. Une troisième étude aux États-Unis [7] s'est intéressée à 40 000 femmes en post-ménopause, âgées de 41 à 80 ans, faisant partie d'une cohorte de volontaires pour un programme de dépistage national de cancer du sein avec un suivi de 7,7 ans. L'utilisation d'un THM ne s'accompagnait pas globalement d'une diminution du risque de cancer colorectal (RR = 0,99). Cependant chez celles ayant utilisé récemment le traitement, on notait une petite réduction du risque de cancer colorectal à la limite de la significativité RR = 0,78 (0,55-1,1). Chez les utilisatrices récentes, la réduction du

risque était plus importante pour une prise de traitement au-delà de 5 ans. Là non plus il n'y avait pas d'effet chez les anciennes utilisatrices et le risque n'était pas fonction du type de traitement et de la séquence d'utilisation. Les données européennes [8] étaient elles aussi en faveur d'une réduction du risque. Chez les femmes en cours de traitement, le THM s'accompagne d'une réduction du risque de cancer du côlon OR = 0,64 (0,36-0,88) et du rectum 0,46 (0,29-0,72) comparativement aux non utilisatrices. Le risque apparaît d'autant plus faible pour ces 2 cancers que la durée du traitement est plus longue (p tr. 0,01).

Une très grande étude concernant le THM et le risque de cancer colorectal vient d'être publiée [9]. Il s'agit d'une étude danoise avec croisement de deux registres nationaux, celui des prescriptions et celui des cancers. La cohorte est la plus grande jamais publiée dans ce domaine (1 006 279 femmes âgées de 50 à 70 ans) : elle comprend 8 377 cancers du côlon et 4 742 cancers du rectum. Le THM avec estrogènes seuls (EG) et estro-progestatifs (EG + PG) s'accompagne d'une diminution du cancer colique RRaj. = 0,77 (0,68-0,88) avec les EG seuls et 0,88 (0,80-0,96) pour EG + PG et pour le cancer du rectum RRaj. = 0,83 (0,72-0,96) et 0,89 (0,80-1,0) respectivement pour les 2 traitements, et ce comparativement aux femmes jamais traitées. Pour les EG seuls, la voie transdermique s'accompagne d'une meilleure protection que la voie orale, mais il n'y a pas de différence suivant le mode d'administration ou le type de progestatif. Le bénéfice du THM est majoré avec une longue durée de traitement et les femmes traitées ont un risque plus faible d'être à un stade de cancer colorectal avancé, ce qui pourrait laisser entendre une association causale avec les estrogènes. Si dans cette étude danoise on considère les cancers avancés, le bénéfice est plus important pour les estrogènes seuls que pour un traitement combiné. Ceci suggère que l'effet bénéfique sur le cancer colorectal est amené plus par les estrogènes que par les progestatifs. L'impact des EG est plus marqué pour le cancer colique que pour le cancer rectal ; en fait ces deux tumeurs ne sont pas tout à fait superposables, leurs facteurs de risque sont différents et l'expression génique des tumeurs n'est pas non plus tout à fait la même [10].

Toutes ces études sont des études observationnelles, au contraire de la WHI qui est une étude en double aveugle randomisée contrôlée *versus* placebo. En 2004 [11], les résultats du bras CEE + MPA ont été publiés avec un bénéfice net de réduction du risque de cancer colique. Cette étude, prévue pour durer 8 ans, a été arrêtée précocement et le suivi moyen est de 5,6 ans. Cette cohorte a inclus 16 608 femmes âgées de 50 à 79 ans. Le risque de cancer colorectal est inférieur chez les patientes traitées, HR = 0,56 (0,38-0,81) comparativement au bras

placebo. Il y a un fait troublant dans ces résultats : les patientes traitées ont davantage d'atteintes ganglionnaires et sont diagnostiquées à stade plus avancé que celles sans traitement, qu'il s'agisse d'atteinte régionale ou de métastase. En 2012 [12] ont été publiées les données combinées de l'étude initiale à laquelle a été rajoutée une période post-interventionnelle, avec un suivi global de 11,6 ans. On notait toujours une réduction du risque de cancer colique dans le groupe traité HR = 0,72 (0,56-0,94) comparativement au groupe placebo. Là aussi les cancers dans le groupe des THM s'accompagnaient d'un envahissement lymphatique plus important (50,5 *versus* 28,6 p < 0,001) et étaient à un stade plus avancé, locorégional ou métastatique (68,8 *versus* 51,4, p = 0,003). De plus, et bien que cela ne soit pas significatif, il y avait davantage de décès par cancer colorectal dans le groupe traité (37 *versus* 27, HR = 1,29 (0,78-2,11)). En cancérologie, un bénéfice thérapeutique doit s'apprécier suivant 2 paramètres : l'incidence et le pronostic. L'incidence est d'obtention immédiate, elle est plus parlante et résume à elle seule trop souvent le bénéfice dans l'esprit du grand public et, il faut le dire, bien souvent aussi dans celui du corps médical. Le pronostic (ici la mortalité) est souvent très difficile à obtenir dans les études épidémiologiques, arrêtées le plus souvent après le seul résultat de l'incidence. Cette idée de la gravité majorée des cancers diagnostiqués sous THM pose problème. Elle pourrait être de nature à annuler, voire à inverser le bénéfice du traitement vis-à-vis du cancer colorectal. Elle est d'autant plus surprenante que le grade et l'aspect histologique des tumeurs sont superposables. De même, il n'y a aucune différence significative concernant les facteurs de risque dans les deux groupes [11] et il n'y a pas non plus de différence dans la fréquence des investigations entreprises (dépistage de sang dans les selles, toucher rectal et coloscopie). Ce n'était pas forcément évident puisque le cancer colorectal n'est qu'un objectif secondaire de la WHI et les patientes n'ont pas été randomisées pour cet item. Les investigations diagnostiques n'ont été réalisées qu'au vu de symptômes rapportés par les femmes : douleurs abdominales, troubles du transit et rectorragies étant les plus fréquents. La seule explication retenue est la plus grande fréquence de métrorragies [11] dans le groupe traité (58 % *versus* 7 % dans le groupe placebo la première année), métrorragies pouvant masquer un saignement digestif et responsable alors du retard diagnostique. Chez 26 femmes ayant des métrorragies avant le diagnostic de cancer, le nombre de ganglions positifs est de 3,4 (\pm 4,3) ; il est plus important que celui observé chez 7 femmes sans saignements génitaux avant le diagnostic (0,7 \pm 1,5) (p < 0,006). Il résulte probablement de ce retard diagnostique une surestimation du bénéfice

en incidence, mais surtout un index global (qui résume le bénéfice net dans la population) défavorable où le risque l'emporte sur le bénéfice : $RR = 1,12$ (1,01-1,23) [11]. Ces données n'empêchent pas la plupart des sociétés savantes de revendiquer une protection du THM combiné EG + PG vis-à-vis du cancer colorectal au vu de la seule étude WHI et avec d'autant plus de force qu'il s'agit d'une étude randomisée ! Ceci mériterait pour le moins d'être réévalué [12]. Nous avons là un bon exemple des limites de toute étude randomisée : un traitement qui interfère avec un signe d'appel important (métrorragies masquant un saignement digestif) au point d'en réduire gravement la pertinence conduit à un retard diagnostique dommageable, laissant penser (sans doute à tort) que le THM s'accompagne de cancers colorectaux plus avancés que le placebo. Le design même de la WHI conduit à renforcer cet imbroglio : la dose administrée est une dose « forte », la même pour chaque femme sans possibilité d'adaptation, ce qui conduit à de fréquents surdosages notamment après 60-70 ans, surdosage dont les 58 % de femmes ayant des métrorragies sont le témoin [11].

C'est exactement la même problématique pour le cancer du sein, pourtant objectif principal de la WHI. Le design, théoriquement bien construit, fait reposer le diagnostic sur la seule mammographie annuelle [13]. Le problème est que, chez les femmes nouvellement traitées, une surdensité mammaire secondaire au THM a diminué la pertinence de la lecture radiographique masquant de petits cancers. La conséquence a été, là aussi, un retard diagnostique avec une diminution nette des cancers diagnostiqués par rapport au groupe placebo durant les 3 premières années de l'étude [13], ce qui aurait pu faire croire à une protection du THM si l'étude avait été arrêtée là ! La WHI a pourtant été stoppée prématurément après 5,8 ans avec un risque global de cancer du sein $RR = 1,24$ significativement augmenté chez les femmes sous THM. Mais pour les patientes qui n'étaient pas sous traitement avant l'étude et nouvellement mise sous THM au début de la WHI, le risque n'est que légèrement augmenté et de façon non significative. Ces résultats ont fait dire à Monique Le, épidémiologiste reconnue (Inserm XU 521) : « Il faut donc relativiser le RR global de 1,24 observé dans l'étude WHI, qui est peu informatif. Le seul risque utilisable sous cette définition est celui qui ne porte que sur les femmes non encore traitées : ce risque est de 1,09 (0,86-1,39), et il n'est pas significativement différent de 1 ». De tels propos, résultant de l'analyse brute de l'étude, étaient bien sûr faussement rassurants. Ils l'étaient d'autant plus que les cancers diagnostiqués sous THM étaient à un stade plus avancé avec davantage d'atteintes ganglionnaires... comme pour le cancer colorectal. Le traitement a eu un effet masquant,

diminuant la pertinence de la radiographie [14, 15] ; cet effet pervers a conduit à un retard diagnostique, faisant là aussi croire à tort que le THM s'accompagnait d'un stade de cancer du sein plus avancé...

Les résultats de la WHI comprenant les femmes hystérectomisées et recevant des EG seuls [16] ont été publiés en 2004. Il s'agit là d'une cohorte de 10 739 femmes en post-ménopause âgées de 50 à 79 ans, et l'extension au suivi post-interventionnel a été publiée en 2015. Cent-dix-neuf cas de cancer colorectal ont été diagnostiqués durant la période active (6,8 ans) et il n'y avait pas de protection vis-à-vis du cancer colorectal comparativement au placebo HR = 1,08 (0,75-1,55). Dans le suivi cumulé [17] du groupe traité et du groupe placebo, les taux de cancers colorectaux sont également comparables HR = 1,13 (0,83-1,58). L'analyse détaillée de cette cohorte montre 2 faits troublants : le risque de cancer colorectal est significativement majoré avec les ECE seuls chez les femmes ayant eu auparavant une biopsie pour un polype colique. D'autre part, pour la tranche d'âge 70-79 ans, le risque de cancer est significativement augmenté alors qu'il est inférieur à 1 (non significatif) pour les tranches d'âge antérieures, y aurait-il là aussi une possible « fenêtre d'intervention » ? Quoi qu'il en soit cette discordance entre les études d'observation et la WHI reste mal comprise même si, nous l'avons vu, la WHI a des limites...

Comme pour les autres stéroïdes, l'effet des EG est ubiquitaire. On sait maintenant depuis longtemps qu'il y a deux types de récepteurs aux œstrogènes RE α et RE β qui ont une expression différente et spécifique pour chaque organe. Généralement, RE α favorise la prolifération à travers l'expression de plusieurs protéines pro ou anti-apoptotique. RE α est prédominant dans les organes sexuels et exerce un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Au contraire, RE β a plutôt un rôle régulateur induisant une réduction de l'expression génétique RE α médiée, avec pour conséquence un effet négatif sur la prolifération. De plus, RE β est susceptible d'exercer un effet anti-prolifératif même en l'absence de RE α . Nous ne connaissons pas exactement les mécanismes impliqués dans le signal œstrogénique qui conduisent à l'inhibition de la carcinogenèse au niveau des cellules colorectales [18]. RE β est surexprimé au niveau des cellules coliques humaines saines, ce qui suggère fortement que ce récepteur puisse être impliqué dans un effet protecteur. Les EG sont susceptibles de prévenir la méthylation de RE β , méthylation (favorisée par l'âge et la ménopause) associée à l'inactivation de RE et à l'augmentation de la croissance cellulaire [19]. La situation pourrait être comparable à ce qui est maintenant démontré pour le risque cardiovasculaire : un traitement précoce (fenêtre d'intervention) empêche l'inactivation des

RE, permettant aux EG d'exercer un effet anti-athérome, vasodilatateur et anti-inflammatoire avec un effet protecteur. Au contraire, un traitement administré tardivement, plus de 10 après le début de la ménopause, alors que les RE sont inactivés, perd ses effets protecteurs et s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire [20]. Plusieurs voies de signalisation sont probablement impliquées dans cet effet protecteur sans que nous puissions avoir aujourd'hui de réelles certitudes. Les EG pourraient exercer leurs effets anti-tumoraux par l'activation d'un signal pro-apoptotique médié par ER β , par un effet anti-inflammatoire et par une modulation du micro-environnement tumoral. Les relations ER β et cancer colorectal ont fait cette année l'objet d'une excellente mise au point [21]. De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes moléculaires propres à RE β , impliqués dans la protection de la carcinogenèse. Ceux-ci concernent la réparation de l'ADN, l'apoptose et la répression des oncogènes. Une meta-analyse a montré qu'une alimentation riche en soja (effet RE β prédominant) s'accompagnait d'une réduction de 21 % du risque de cancer colorectal [22], mais uniquement chez la femme RR = 0,79 (0,65-0,97), permettant d'envisager une prévention par un régime adéquat.

Le cancer de l'œsophage et de l'estomac

Le cancer de l'œsophage apparaît avec retard chez la femme par rapport à l'homme, laissant penser comme pour le cancer colorectal, un effet favorable des EG. Une grande étude anglaise, à partir des dossiers des généralistes (GPRD), s'est intéressée au lien entre THM et cancer de l'œsophage [23]. Les 51 861 femmes prenant un THM ont été comparées à un groupe contrôle. Un traitement pris 5 à 10 ans est associé à une diminution du risque, avec un effet durée très significatif HR = 0,06 (0,01-0,43). Ceci plaide en faveur d'une réduction du risque avec un traitement long et va dans le sens de la méta-analyse de Green [24] où le risque est RR = 0,58 (0,55-0,84) $p < 0,001$ pour le cancer de l'œsophage chez les femmes traitées.

L'étude de Wang [25] parue cette année fait le point sur THM et cancer gastrique. Cette étude prospective menée à Singapour a suivi 30 022 femmes âgées de 45 à 74 ans durant 5 ans. Là aussi on note une fréquence réduite de moitié chez la femme par rapport à l'homme, avec un risque diminué en cas de ménopause tardive, pour une longue période d'activité génitale et avec la prise d'une contraception estroprogestative. La prise d'un THM durant plus de 3 ans s'accompagne

d'une réduction du risque de cancer gastrique HR = 0,67 (0,47-0,94). Ces résultats vont aussi dans le sens de la méta-analyse de Green [24], RR = 0,78 (0,65-0,94) p = 0,008.

II. THM ET TISSU CUTANÉ

Après la ménopause, de nombreuses femmes se plaignent d'un vieillissement cutané accéléré. La peau devient plus fine, le contenu collagène et l'élasticité diminuent, sécheresse et rides font leur apparition. Ces effets sont réversibles par les estrogènes (EG) d'un THM qui augmentent l'hydratation de l'épiderme, l'élasticité et l'épaisseur cutanée, le contenu et la qualité du collagène et la vascularisation tout en réduisant les rides [26, 27]. Une étude immunohistochimique récente [28] a montré qu'il n'y avait pas de différence dans l'expression cutanée de RE α et RE β suivant le sexe, mais l'expression de RE β dans l'épiderme diminue significativement après 70 ans. La plupart des effets des EG ont été évalués en post-ménopause, en comparant des femmes sous THM et celles qui n'en prenaient pas. L'administration topique d'EG augmente la prolifération des kératinocytes et l'épaisseur de l'épiderme après seulement 2 semaines de traitement [29]. Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo a montré qu'un traitement d'un an avec un EG oral augmente l'épaisseur du derme de 30 % en post-ménopause [30], et une autre étude a trouvé une augmentation de 6,5 % du collagène après seulement 6 mois de THM [31]. Chez les femmes déficientes en EG, l'épaisseur cutanée est réduite de 1,13 % et le contenu collagène de 2 % chaque année après la ménopause, mais les collagènes de type 1 et de type 3 diminuent de 30 % les 5 premières années après la ménopause [32]. Cette réduction brutale peut être mise en parallèle avec la réduction accélérée de la masse osseuse durant la même période [32]. Cette diminution d'épaisseur et de contenu collagène est corrélée à la déficience estrogénique et non à l'avancée en âge [32, 33]. Les EG augmentent la tropoélastine et la fibrilline, associées à une augmentation des fibres élastiques [29]. De plus, ils augmentent TGF β lié à la prolifération des fibroblastes du derme et à la sécrétion de la matrice extracellulaire, tout en réduisant la MMP1, ce qui explique l'augmentation du contenu collagène d'un tissu cutané traité par les EG [29]. Les rides, elles aussi, vont de paire avec l'âge. Elles sont secondaires à la diminution du tissu élastique et du tissu de soutien [34].

Chez les femmes en début de ménopause, l'élasticité de la peau diminue de 1,5 % par an au contraire des femmes traitées où le nombre des fibres a tendance à augmenter [35]. Un groupe de femmes traitées en continu au moins 5 ans depuis le début de la ménopause a été comparé à des femmes jamais traitées. La moyenne du score de rides est significativement inférieure chez les femmes traitées, ce qui laisse entendre un bénéfice à long terme du traitement [36]. Comme pour le tissu osseux, il n'y a pas de fenêtre d'intervention. Un bénéfice peut être obtenu quel que soit l'âge du début du traitement [30, 32], mais un traitement tardif ne permettra jamais le retour à une enveloppe cutanée de la cinquantaine ! Cette notion importante de l'effet des EG qui ne s'épuisent pas avec l'âge permet d'expliquer leur effet positif sur la cicatrisation même à un âge avancé.

L'avancée en âge est associée à un retard de cicatrisation des plaies cutanées, retard qui conduit souvent à un suintement chronique par défaut de fermeture. Ce délai de cicatrisation peut aussi conduire à une infection locale, à une déhiscence cicatricielle et à une plaie ouverte chronique dont le coût social et financier est loin d'être négligeable [37]. La reconnaissance du rôle important des EG dans la physiologie cutanée (ce que nous venons de voir) laisse penser qu'ils pourraient avoir un rôle majeur dans la cicatrisation cutanée. Les femmes ménopausées prenant un THM cicatrisent plus rapidement que celles qui n'en ont pas [37, 38]. Une étude cas-témoins, chez des femmes âgées avec escarres ou ulcérations veineuses chroniques [39], a montré que le fait d'être sous THM après 65 ans s'accompagnait d'un risque réduit de 30 à 40 % de développer une telle atteinte cutanée, respectivement $RR = 0,68$ (0,62-0,76) et $RR = 0,65$ (0,61-0,69). Le travail de Berard [40] va dans le même sens d'une protection des ulcères variqueux par les THM. Chez des femmes ménopausées n'ayant jamais pris de traitement on observe un retard de cicatrisation 7 jours après une biopsie cutanée, alors que celles qui prenaient un THM depuis au moins 3 mois ont une cicatrisation et un dépôt de collagène cicatriciel comparables à ceux observés en pré-ménopause [38]. L'étude la plus démonstrative est toutefois celle d'Ashcroft [37]. Cette étude comprend 2 groupes de sujets, 18 hommes et 18 femmes, âgés en moyenne de 74 ans. Elle est randomisée en double aveugle avec application soit d'un patch d'EG soit d'un patch placebo. Ce patch est collé 24 h à la partie supéro-interne du bras et 2 biopsies de 4 mm sont réalisées au moment de l'application du patch. Les plaies sont excisées au 7^e et au 80^e jour après la biopsie. La cicatrisation et ses paramètres sont comparés dans le groupe placebo et dans le groupe traité. Les EG améliorent significativement la cicatrisation dans les 2 sexes avec une

diminution de la taille de la cicatrice et une augmentation de la fibronectine à J7, une augmentation du collagène à J7 et J80, et de la résistance cicatricielle à J80. Cette étude démontre, pour la première fois, que le délai de cicatrisation cutanée chez une personne âgée peut être très significativement réduit par une application d'un EG topique, et ce dans les 2 sexes. Depuis, le rôle des EG a été précisé et ils ont un effet positif à toutes les phases de la cicatrisation en modifiant la réponse inflammatoire, en accélérant la ré-épithélialisation, en stimulant la formation d'un tissu de granulation, en régulant la protéolyse [41].

La phase inflammatoire : les RE ont été identifiés chez l'homme au niveau des leucocytes, monocytes, macrophages et mégacaryocytes, tous impliqués dans la réaction inflammatoire. Avec un traitement estrogénique, le nombre des neutrophiles est diminué dans la cicatrice au 7^e jour. Bien plus, les EG réduisent la sécrétion des molécules d'adhésion comme la L-Sélectine réduisant encore leur présence au niveau du site de l'inflammation. Le retard de cicatrisation observé chez la personne âgée s'accompagne d'un recrutement majoré de neutrophiles, d'une sécrétion excessive de protéase et réduite de fibronectine. Les EG réduisant les neutrophiles cicatriciels, il en résulte une augmentation de la fibronectine locale. Les traitements par les EG sont en outre associés à une diminution de l'activité elastase [37], et d'un facteur très important, de découverte récente, le MIF (*macrophage migration inhibition factor*). Le MIF est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les monocytes, lymphocytes T, cellules endothéliales et kératinocytes. L'entrée en ménopause s'accompagne d'une augmentation nette du MIF systémique et cicatriciel. Le MIF retrouve sa valeur de pré-ménopause par l'administration d'un THM, qu'il soit administré en percutané ou par voie orale [42]. L'étude par l'expression génique a montré que de nombreux gènes modifiés par les EG étaient MIF dépendants et que les processus cicatriciels étaient dépendants d'une étroite collaboration entre EG et MIF [42].

La phase de prolifération : cette phase de réparation cicatricielle comprend la ré-épithélialisation, l'angiogenèse, la formation d'un tissu granulaire, la contraction cicatricielle. Le retard de ré-épithélialisation observé en pré-ménopause par rapport aux femmes non ménopausées peut être rattrapé par un traitement estrogénique. Nous avons vu dans le travail *princeps* d'Ashcroft qu'un patch aux EG s'accompagnait d'une ré-épithélialisation dans les 2 sexes et d'une diminution de la taille de la cicatrice. Chez les femmes en post-ménopause sous THM, la cicatrisation cutanée est superposable à celle des femmes jeunes avec un dépôt de collagène majoré, mais qui est toutefois plus important

chez la femme que chez l'homme. Les fibroblastes du derme sont des cellules mésenchymateuses, déterminantes pour la cicatrisation, elles expriment RE α et RE β . Les EG stimulent la migration des fibroblastes par RE α , les RE β étant ici sans effet [43]. TGF β 1 joue un rôle clé dans la prolifération des fibroblastes et la production de collagène [38]. Cette cytokine est normalement moins présente au niveau de la cicatrice avec l'avancée en âge, mais un traitement par EG restaure sa production [38, 44].

La phase de remodelage : elle nécessite un contrôle de la balance entre synthèse et dégradation de la matrice extracellulaire. Les EG sont impliqués dans ces 2 phases et augmentent la synthèse du collagène. Avec l'âge et la déplétion estrogénique, les protéinases augmentent, essentiellement MMP2 et MMP9, augmentation que les EG sont susceptibles de réverser [38].

Les autres traitements hormonaux

Parmi les SERMs, le raloxifène (RLX) est le plus étudié. Il a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en prévention de l'ostéoporose. Un effet positif sur les tissus de soutien a été mis en évidence dans l'étude More, où une réduction par 2 du nombre de femmes ayant eu recours à une chirurgie pour prolapsus a été observée dans le groupe traité par rapport au placebo [45]. Le RLX augmente la synthèse du collagène par les fibroblastes [46] et a un effet superposable aux EG pour le maintien de l'élasticité cutanée en post-ménopause [47]. Au niveau de cellules dermiques en culture provenant d'une plaie de femme ménopausée, RLX et tamoxifène s'accompagnent d'une prolifération importante des fibroblastes. Ainsi les SERMs pourraient avoir un bénéfice accessoire utile dans la réparation de la cicatrisation cutanée [43]. Les isoflavones, par leur effet estrogène-like avec une affinité préférentielle pour RE β , ont sans doute un effet favorable [48], de même le resvératrol [49] aux propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Un facteur génétique accompagnant les ulcères variqueux a été mis en évidence [50]. Il s'agit justement d'un polymorphisme concernant RE β . C'est une séquence répétitive courte (≤ 18) d'un dinucléotide (CA) sur le chromosome 14 qui encode pour RE β , elle s'accompagne d'un sur-risque d'ulcère variqueux. Cet exemple renforce l'idée du rôle important joué par le RE dans le processus anti-inflammatoire et la réparation cutanée [51].

Les travaux concernant la progestérone sont rares. Sur des fibroblastes humains en culture elle augmente les MMP1 et le collagène de

type 1 de façon comparable aux EG [52]. Il a fallu attendre 2009 pour qu'elle soit évaluée *in vivo* chez la souris. Administrée seule, elle possède un effet anti-inflammatoire et améliore la vitesse de cicatrisation, mais les EG sont toutefois d'une efficacité supérieure [53]. Au contraire des EG, la testostérone, et surtout la DHT [54], exercent un effet défavorable sur la cicatrisation. Bien que diminuant avec le temps, la testostérone chez l'homme se maintient relativement, ce qui explique le retard de cicatrisation comparativement au sexe féminin, même en cas d'administration d'EG [55].

La DHEA est la principale source d'EG endogène chez la femme ménopausée. À partir de la trentaine, elle diminue avec l'âge et cette diminution contribue aux difficultés de cicatrisation apparaissant avec l'âge [56]. Elle se transforme dans l'organisme en EG et androgène. Expérimentalement chez la souris ovariectomisée en administration sous-cutanée, elle amène un bénéfice cicatrisant comparable à celui observé avec les EG [57]. Cet effet positif sur la cicatrisation passe par les EG : il est en effet complètement annulé si on administre à l'animal un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole) ou un antagoniste du RE (fulvestrant) [57]. La DHEA s'oppose aux cytokines inflammatoires TNF α , IL6 et MIF, et s'accompagne d'une accélération de dépôt de collagène dans la cicatrice [57]. Administrée à des volontaires sains, elle accélère la cicatrisation [58] et une corrélation a été montrée entre un taux faible de DHEA et une prédisposition aux ulcérations chez l'homme et chez la femme [57]. Aucune étude d'intervention chez des sujets à risque n'a toutefois été réalisée dans l'espèce humaine.

En pratique que retenir ? Le THM et les EG qu'il contient renforcent la solidité de l'enveloppe cutanée, accélèrent la cicatrisation et retardent ulcères variqueux et escarres. Mais depuis 2002, date de publication de la WHI et la suspicion vis-à-vis des EG qui en a été la conséquence, les travaux entrepris ont été arrêtés, alors que les premiers essais avaient montré des résultats prometteurs. Mais il pourrait y avoir d'autres alternatives : concernant les traitements par voie générale, on manque de données concernant l'estriol (E₃), mais une étude a montré un effet positif sur les fibres élastiques [59]. Les SERMs certainement mais aussi la DHEA, lorsqu'ils sont proposés, peuvent apporter un bénéfice cutané accessoire. En fait, rien n'est publié sur la prévention des sujets à risque d'escarres, d'ulcères variqueux et chez ceux ayant des plaies chroniques si difficiles à cicatrifier. Pour eux, un traitement local hormonal par application quotidienne mériterait d'être entrepris. Pendant un temps court, les EG cutanés sont parfaitement utilisables dans les deux sexes. Pour une

prévention plus longue, pourquoi ne pas essayer la progestérone naturelle totalement dépourvue d'effet secondaire. Mais un traitement susceptible d'être efficace et sans danger pour une prévention au long cours est la DHEA cutanée. Il n'y a aucune raison que son efficacité démontrée chez l'animal ne se retrouve pas chez l'homme. Nous disposons maintenant d'une DHEA applicable en cutané grâce aux travaux de Fernand Labrie. Le tissu cutané possède les enzymes nécessaires à sa transformation en EG et androgènes [58]. Au niveau des glandes sébacées, les androgènes prédominent [60], les vaisseaux sanguins, les fibroblastes dermiques et l'épiderme sont eux riches en Re β [61]. L'idée de Labrie a été d'améliorer au long cours le confort vulvo-vaginal des femmes ménopausées sans augmenter le taux d'EG systémiques, comme le font peu ou prou les préparations à base d'E $_3$ ou d'E $_2$ [62]. L'intérêt de la DHEA repose sur la notion d'intracrinologie [58]. La DHEA passe la membrane cellulaire et est métabolisée suivant l'équipement enzymatique propre à chaque type cellulaire. Derme et épiderme sont susceptibles ainsi d'augmenter leur contenu en EG intra-cellulaires (intracrinologie) sans diffusion plasmatisque secondaire, ce qui est particulièrement intéressant en cas de contre-indication aux EG [63].

III. APNÉES DU SOMMEIL ET THM

La ménopause s'accompagne de troubles du sommeil importants qui gâchent la vie des femmes et le THM est susceptible de les améliorer. Parmi ces troubles, les ronflements et les apnées du sommeil sont un problème de santé publique largement sous-estimés, notamment en raison de leurs conséquences dommageables : hypertension, accident vasculaire, accident du travail et accident de la circulation. Nous verrons dans quelle mesure ces troubles peuvent être prévenus par le THM.

III.a. Le syndrome des apnées du sommeil (SAS) [64]

Une apnée est caractérisée par un arrêt du flux aérien d'une durée ≥ 10 secondes. La reprise respiratoire s'accompagne habituellement d'un réveil très bref ou d'un allègement du sommeil. À côté de l'apnée, on définit une forme incomplète, l'hypopnée, de définition variable,

souvent une diminution du flux respiratoire d'au moins 50 %, associée à une désaturation de l'hémoglobine en oxygène à 4 %, mais plus simplement une réduction du flux respiratoire ≥ 70 %. Ces mesures doivent être objectivées par un enregistrement nocturne du sommeil : la polysomnographie. Le SAS se définit par un index d'apnée-hypopnée (IAH) qui est le nombre total d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil. Il existe 3 types d'apnées : les apnées obstructives, les apnées centrales et les apnées mixtes. Nous n'envisagerons que les apnées obstructives, les plus fréquentes, où l'arrêt du flux aérien est dû à l'obstruction des voies aériennes supérieures en opposition avec la conservation des mouvements thoraco-abdominaux. On parlera donc ici du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Le tableau clinique, sur lequel nous reviendrons, consiste en une somnolence diurne (le plus fréquent des symptômes), des troubles du caractère avec modification du comportement et enfin des complications cardiovasculaires en rapport avec la désaturation de l'hémoglobine.

III.b. Les ronflements

Il est maintenant bien admis que le ronflement simple, non encore compliqué, ne représente que la forme mineure du SAOS. Il peut exister longtemps isolément et en être la première ou même la seule manifestation [64]. Ces ronflements entraînent une hyperpression intra-thoracique responsable de réveils fréquents, et de diminution d'attention et de mémoire. Par ailleurs, ils activent le système sympathique favorisant une hypertension artérielle. C'est l'augmentation progressive de l'effort respiratoire qui conduit au SAOS.

Les données du laboratoire de recherche ORL de l'hôpital Saint-Antoine à Paris (2001) indiquent que le ronflement est nettement plus fréquent chez l'homme avant 50 ans. Dans cette tranche d'âge, l'obésité, le tabac, l'alcool favorisent chez l'homme le ronflement, alors qu'au contraire les hormones de la femme (et en particulier la progestérone) la protègent lorsqu'elle est en activité génitale. Au-delà de 50 ans, et c'est sans doute une des conséquences inattendues de la ménopause, la femme rattrape l'homme et 60 % d'entre elles expriment des ronflements nocturnes.

III.c. Est-ce vraiment l'entrée en ménopause qui favorise le ronflement et le SAOS ?

L'étude de Young [65] (2003) permet de répondre à cette question. Il s'agit d'une étude longitudinale sur 4 ans d'une cohorte de 589 femmes en bonne santé, âgées de 40 à 60 ans. Dans cette cohorte, l'IAH est bien sûr mesuré par polysomnographie. Si l'on affecte aux femmes en préménopause le risque 1, celles qui sont en péri-ménopause précoce, en péri-ménopause tardive ou en post-ménopause, ont respectivement un risque à 1,23, 1,80 et 2,60 pour un IAH 5 et à 1,07, 3,13 et 3,49 pour un IAH \geq 15. Chez la femme, la cessation de l'activité ovarienne s'accompagne donc d'un risque 3 fois plus élevé de SAOS. L'étude de Hachul [66] est spécialement conçue pour évaluer l'impact de la ménopause sur les troubles du sommeil. Elle rassemble 931 femmes venues consulter pour troubles du sommeil. Toutes ont rempli un questionnaire gynécologique détaillé et ont eu une polysomnographie. Par rapport à la préménopause, la post-ménopause s'accompagne de ronflements majorés, 81,9 % *versus* 68, % ($p < 0,001$), d'un excès d'apnées du sommeil, 37,4 % *versus* 28,9 % ($p < 0,05$) ; l'IAH, quand il est perturbé, est bien plus élevé 13,2 *versus* 6,5/h ($p < 0,001$) et le temps de sommeil durant lequel le % de la saturation de l'hémoglobine (SaO₂ %) est < 90 % est bien plus long 6,8 *versus* 2,0 %. Les troubles du sommeil rapportés le sont indépendamment des bouffées de chaleur. C'est donc bien la carence estrogénique et non les symptômes vasomoteurs qui est un déterminant majeur des troubles du sommeil en ménopause.

III.d. Quand penser à un SAOS ?

Neuf fois sur dix, ils ne sont pas diagnostiqués [67]. Il faut y penser devant des petits signes, bien sûr, ronflements et apnées du sommeil souvent signalés par le partenaire et qui d'ailleurs gâchent la vie de ce même partenaire..., une somnolence diurne à prédominance matinale ou post-prandiale pouvant s'observer devant la télévision ou lors de la conduite automobile. Elle est responsable de nombreux accidents du travail et de la circulation.

Des troubles du caractère à type d'irritabilité, de dépression et d'anxiété qui finissent par entraîner une fatigue chronique [68]. Une baisse de la libido isolée, des céphalées matinales, une nycturie, une sensation de bouche sèche, une hypertension artérielle à prédominance matinale souvent sévère et compliquée.

Le questionnaire d'Hepworth [68] est très utile pour quantifier la gravité des troubles. Il s'agit simplement de répondre à la question suivante : « quelle chance avez-vous de somnoler ou de vous endormir (pas simplement de vous sentir fatigué) dans 8 situations de la vie courante aussi banales qu'être assis en train de lire, être en train de regarder la télévision, être passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure... » ? Ce score de probabilité d'endormissement est pathologique s'il est > 10 .

III.e. Le traitement hormonal peut-il réverser cette tendance ?

C'est ce que semble montrer le travail de Bixler [69] qui évalue par polysomnographie 1 000 femmes avec ou sans THM, âgées de 20 à 100 ans. Le critère retenu ici est l'IAH 10 avec symptômes diurnes. Sa prévalence n'est pas différente pour les femmes en pré-ménopause et ménopausées avec un THM, alors qu'elle est 3 fois plus élevée pour les patientes en post-ménopause non traitées. Le THM est donc susceptible de s'opposer à cette augmentation de fréquence des SAOS chez la femme induite par la ménopause.

La progestérone stimule les centres ventilatoires [70], diminue le collapsus des voies aériennes supérieures, augmente le tonus du muscle génioglosse, stimule les récepteurs au CO_2 durant le sommeil. Les progestatifs ont un effet comparable. Les estrogènes (EG) stimulent aussi les centres respiratoires et augmentent la sensibilité des récepteurs à la progestérone, ils ont en outre un effet favorable sur la répartition des graisses. Nous distinguerons parmi les études publiées, celles qui s'intéressent aux EG seuls, aux progestatifs et aux traitements combinés.

Concernant **les estrogènes administrés seuls**, Polo Cantola [71] a réalisé une étude prospective randomisée en double *cross-over* de 62 femmes en post-ménopause, de plus de 66 ans, traitées 3 mois avec de l'estradiol (E_2) transdermique ou un placebo. Avec E_2 , il n'a pas été observé de différence dans le temps de désaturation de l'hémoglobine et de diminution de la résistance respiratoire par rapport au placebo. Par contre, on notait une amélioration significative, sous traitement, de la respiration obstructive, un facteur de réveils fréquents (1,6 % du temps de sommeil pour l' E_2 *versus* 8,1 pour le placebo).

Concernant **les progestatifs**, la MPA étant le progestatif le plus communément répandu, il est aussi le plus étudié.

Saarestanta [72] a réalisé une très belle étude chez 8 femmes en post-ménopause avec hypoxémie et obstruction partielle des voies aériennes supérieures durant le sommeil. De la MPA à 60 mg/24 h

a été administrée 14 jours. Ce progestatif raccourcit l'inspiration ($p = 0,007$), prolonge l'expiration, augmente le volume inspiratoire ($p < 0,001$). Il y a une tendance nette à réverser la désaturation d'oxygène sans que cela soit toutefois significatif (dû probablement au trop petit nombre de patientes).

Parmi les travaux s'intéressant aux **traitements combinés**, la *Sleep Hearth Health Study* [73] est une étude de cohorte qui évalue les conséquences cardiovasculaires des troubles respiratoires ; 2 852 femmes de plus de 50 ans ont été étudiées par polysomnographie. Dans cette étude d'observation, le fait d'avoir un THM s'accompagne d'une moindre prévalence d'un IAH à 15 : pour les patientes de 50 à 80 ans $RR = 0,55$ (0,41-0,75) et pour la tranche 50-59 ans $RR = 0,36$ (0,21-0,60) ; en ce qui concerne le temps de désaturation de l'hémoglobine avec les estrogènes seuls $RR = 0,75$ (0,48-1,15), mais avec les estroprogestatifs $RR = 0,41$ (0,19-0,85). Sur les SAOS et leurs conséquences cardiovasculaires, les estroprogestatifs apparaissent plus efficaces que les EG administrés seuls.

Une autre étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, chez 55 femmes ménopausées insomniaques sur 2 mois, a été réalisée par Saletu [74]. Elle a comparé l'effet de l'E₂ valérate 2 mg + diénogest 3 mg à celui de l'E₂ valérate seul à 2 mg ou d'un placebo. La variation d'IAH a été étudiée par polysomnographie nocturne. Les hormones font mieux que le placebo, mais seul le traitement estroprogestatif s'accompagne d'une amélioration significative. Une étude pilote suédoise [70] est fort instructive : 5 femmes en post-ménopause, âgées de 50 à 59 ans avec un IAH ≥ 10 , ont été traitées 6 semaines par un THM (E₂ 2 mg *per os* et trimégestone 0,5 mg). L'IAH a chuté chez toutes les femmes en moyenne de 75 %, ce qui est considérable, et chez 2 femmes le syndrome des jambes sans repos s'est amélioré. Ces données interpellent et auraient mérité d'être confirmées, il apparaît incroyable de laisser sans suite ces résultats, mais cette étude a été conçue avant la WHI et les résultats sont sortis juste après...

III.f. Les ronflements et les SAOS peuvent avoir des conséquences graves

Les ronflements chez la femme sont-ils dangereux ? La *Nurse Health Study* [75] s'est intéressée à ce problème. Une cohorte de 121 700 infirmières, âgées de 40 à 65 ans, a été suivie 8 ans ; 1 042 accidents cardiovasculaires ont été dénombrés. Si l'on affecte le risque 1 à celles qui ne ronflaient pas, un ronflement occasionnel s'accompagne d'un

RR = 1,46 (1,23-1,74) et un ronflement régulier d'un RR = 2,02 (1,52-2,53). Un ronflement même occasionnel s'accompagne donc d'un surcroît de risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée.

Les SAOS entraînent une hypoxie intermittente, une activation du sympathique, une hyperpression intra-thoracique. Il en résulte des conséquences cardio-métaboliques dommageables [76] : HTA, infarctus, accident vasculaire cérébral (AVC), mort subite, diabète. Les mécanismes de ces désordres métaboliques ont été récemment explicités [77].

Les apnées du sommeil favorisent aussi le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer (MA) [78]. La fragmentation du sommeil et l'hypoxie en sont les mécanismes responsables [79]. L'hypoxie augmente la protéine β amyloïde cérébrale [80], les dépôts de plaques amyloïdes et la phosphorylation de la protéine tau (qui sont les stigmates de la MA) chez des adultes cognitivement normaux et porteur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. L'hypoxie est corrélée à une augmentation de la protéine tau et β A1-42 dans le LCR [81]. Chez des patients avec un SAOS, traités 3 mois par pression positive continue (PPC), une augmentation de la substance grise de l'hippocampe et de la région frontale a été observée, et ce parallèlement à une amélioration cognitive [82].

Ulfberg [83] s'est intéressé aux conséquences des troubles respiratoires du sommeil sur les performances au travail. Parmi 285 sujets-contrôle, les ronfleurs avaient 4 fois plus tendance à la somnolence au travail et rencontraient 2 fois plus de difficulté à se concentrer ou à apprendre une nouvelle tâche. Parmi les 351 sujets qui avaient consulté pour troubles du sommeil, la tendance à la somnolence au travail était 17 fois plus élevée chez les ronfleurs et 37 fois chez ceux présentant un SAOS. À signaler, dans cette étude, qu'un quart des ronfleurs du groupe-contrôle présentait une somnolence au travail ce qui est quand même assez considérable. Les accidents de voiture sont une conséquence dramatique des SAOS. La *National Commission on Sleep Disorders Research* US [84], dans son rapport de 1993, a évalué le coût total des accidents de voiture dus à la somnolence à 56 billions de dollars. La somnolence a été trouvée impliquée dans 36 % des accidents mortels et dans 54 % de tous les accidents. Bonnet [85] a évalué les performances psychomotrices, vigilance et temps de réaction, dans diverses situations : une nuit sans sommeil était équivalente à 5 heures de sommeil durant 7 jours ou un IAH à 29/h ou un taux d'alcoolémie à 0,5 g/l. À noter l'effet additif de la privation de sommeil et de l'alcool, et l'effet catastrophique des benzodiazépines qui augmentent les apnées du sommeil.

En France, un arrêté du 7 mai 1997 « sommeil et conduite », indique que la pathologie du sommeil et les troubles de la vigilance sont en principe une contre-indication à la conduite de tout véhicule. Les patients ayant un SAOS ont un risque d'accident 12 fois plus élevé que les sujets sans somnolence.

La pression positive d'oxygène est un traitement simple des apnées du sommeil [86]. Deux cent dix patientes âgées de 52 ans avec un SAOS ont été traitées par PPC durant 3 ans. Le nombre de collisions annuelles a été comparée avec un groupe contrôle avant et après traitement. Chez ces patientes, après 3 ans de traitement, le nombre de collisions ne différait pas significativement du groupe contrôle, alors qu'avant traitement il était plus de 3 fois supérieur [87].

Une étude s'est intéressée à l'effet de la PPC sur la qualité de vie du partenaire de lit [88].

Quelques mois après le début du traitement, le score d'Hepworth était significativement amélioré par l'appareillage du ronfleur.

CONCLUSION

Nous avons vu brièvement trois cibles « accessoires » pouvant bénéficier du THM. Il y a bien d'autres organes qui auraient pu mériter intérêt, et pour lesquels le THM est susceptible d'assurer la maintenance et de retarder la dégradation : les systèmes auditifs, oculaires, le pharynx et les cordes vocales, les glandes salivaires, le poumon, le cartilage, la prévention du cancer du foie, le sommeil... Les 3 cibles que nous avons retenues sont de réels problèmes de santé publique. Elles mériteraient un effort d'attention et de recherche que les résultats de la WHI ont stoppé brutalement. Médias, communauté scientifique et patientes regardent le traitement hormonal avec méfiance, quand ce n'est pas défiance. Accident cardiovasculaire et thrombo-embolique, maladie d'Alzheimer et cancer du sein lui sont tellement associés que le pourcentage de femmes traitées ne cesse (même encore en 2015) de diminuer, il n'est plus que le cinquième de ce qu'il était il y a 15 ans, avant la publication de la WHI. Le traitement n'est donné que pour le temps des symptômes climatiques. Pourtant le pronostic du cancer colorectal est autrement moins favorable que celui du cancer du sein. Les problèmes d'escarres et de retard de cicatrisation chez les personnes âgés font le désespoir des gériatres et dermatologues. Le SAOS qui va croissant, favorisé par une l'obésité

galopante, accélère les pathologies dégénératives; il n'existe pas de traitement satisfaisant, la PPC est onéreuse, inconfortable et son observance désastreuse. Mais vu le contexte, il est à craindre que le THM reste à jamais au stade d'« espoir » pour sa prévention.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare des travaux et conférences pour Pfizer, MSD, Gedeon Richter, Besins et Téva.

Bibliographie

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer* 2010;127(12):2893-917.
- [2] McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *Journal of the National Cancer Institute* 1980;65(6):1201-7.
- [3] Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ *et al.* A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107(10).
- [4] Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen *versus* combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *International journal of cancer* 2012;130(2):419-30.
- [5] Grodstein F, Martinez ME, Platz EA *et al.* Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Annals of internal medicine* 1998;128(9):705-12.
- [6] Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women. *Diseases of the colon and rectum* 1999;42(10):1300-5.
- [7] Troisi R, Schairer C, Chow WH, Schatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF, Jr. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). *Cancer causes & control : CCC* 1997;8(2):130-8.
- [8] Fernandez E, La Vecchia C, Braga C *et al.* Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1998; 7(4):329-33.
- [9] Morch LS, Lidegaard O, Keiding N, Lokkegaard E, Kjaer SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *European journal of epidemiology* 2016; 31(5):481-9.
- [10] Foster PA. Oestrogen and colorectal cancer: mechanisms and controversies. *International journal of colorectal disease* 2013;28(6):737-49.
- [11] Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C *et al.* Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2004; 350(10):991-1004.
- [12] Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J *et al.* Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(32):3983-90.
- [13] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD

- et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 289(24):3243-53.
- [14] Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(10):643-9.
- [15] Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999;54(5):285-8.
- [16] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291(14):1701-12.
- [17] Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL *et al.* Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer* 2015; 121(18):3261-71.
- [18] Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Frontiers in oncology* 2015;5:19.
- [19] Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature genetics* 1994;7(4):536-40.
- [20] Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308(5728):1583-7.
- [21] Williams C, DiLeo A, Niv Y, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer letters* 2016;372(1):48-56.
- [22] Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2010;19(1):148-58.
- [23] Menon S, Nightingale P, Trudgill N. Is hormone replacement therapy in postmenopausal women associated with a reduced risk of oesophageal cancer? *United European gastroenterology journal* 2014;2(5):374-82.
- [24] Green J, Czanner G, Reeves G *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *International journal of cancer* 2012; 130(10):2387-96.
- [25] Wang Z, Butler LM, Wu AH *et al.* Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *International journal of cancer* 2016;138(12):2837-45.
- [26] Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Experimental dermatology* 2002;11(6):487-502.
- [27] Stevenson S, Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clinical interventions in aging* 2007;2(3):283-97.
- [28] Inoue T, Miki Y, Abe K *et al.* The role of estrogen-metabolizing enzymes and estrogen receptors in human epidermis. *Molecular and cellular endocrinology* 2011;344(1-2):35-40.
- [29] Son ED, Lee JY, Lee S *et al.* Topical application of 17beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgfbeta signaling in aged human skin *in vivo*. *The Journal of investigative dermatology* 2005;124(6):1149-61.
- [30] Maheux R, Naud F, Rioux M *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *American journal of obstetrics and gynecology* 1994;170(2):642-9.
- [31] Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2000;68(1):35-41.
- [32] Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstetrics and gynecology* 1987;70(1):123-7.
- [33] Affinito P, Palomba S, Sorrentino C *et al.* Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas* 1999;33(3):239-47.
- [34] Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *American journal of clinical dermatology* 2001;2(3):143-50.
- [35] Henry F, Pierard-Franchimont C,

- Cauwenbergh G, Pierard GE. Age-related changes in facial skin contours and rheology. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997;45(2):220-2.
- [36] Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertility and sterility* 2005; 84(2):285-8.
- [37] Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *The American journal of pathology* 1999;155(4):1137-46.
- [38] Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nature medicine* 1997;3(11):1209-15.
- [39] Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 2002;359(9307):675-7.
- [40] Berard A, Kahn SR, Abenham L. Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the lower limbs? *Pharmacoevidence and drug safety* 2001;10(3):245-51.
- [41] Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontology* 2012;13(1):3-20.
- [42] Hardman MJ, Waite A, Zeef L, Burow M, Nakayama T, Ashcroft GS. Macrophage migration inhibitory factor: a central regulator of wound healing. *The American journal of pathology* 2005;167(6):1561-74.
- [43] Stevenson S, Sharpe DT, Thornton MJ. Effects of oestrogen agonists on human dermal fibroblasts in an in vitro wounding assay. *Experimental dermatology* 2009;18(11):988-90.
- [44] Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome biology* 2008;9(5):R80.
- [45] Goldstein SR, Neven P, Zhou L, Taylor YL, Ciaccia AV, Plouffe L. Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstetrics and gynecology* 2001;98(1):91-6.
- [46] Surazynski A, Jarzabek K, Haczynski J, Laudanski P, Palka J, Wolczynski S. Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *International journal of molecular medicine* 2003;12(5):803-9.
- [47] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S *et al.* Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62(1): 53-7.
- [48] Muthyala RS, Ju YH, Sheng S *et al.* Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2004;12(6):1559-67.
- [49] Robb EL, Stuart JA. Resveratrol interacts with estrogen receptor-beta to inhibit cell replicative growth and enhance stress resistance by upregulating mitochondrial superoxide dismutase. *Free radical biology & medicine* 2011;50(7):821-31.
- [50] Ashworth JJ, Smyth JV, Pendleton N *et al.* The dinucleotide (CA) repeat polymorphism of estrogen receptor beta but not the dinucleotide (TA) repeat polymorphism of estrogen receptor alpha is associated with venous ulceration. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2005;97(3):266-70.
- [51] Baker AE, Brautigam VM, Watters JJ. Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 2004; 145(11):5021-32.
- [52] Philips N, Devaney J. Beneficial regulation of type I collagen and matrix-metalloproteinase-1 expression by estrogen, progesterone, and its combination in skin fibroblasts. *Journal of the American Aging Association* 2003;26(3-4):59-62.
- [53] Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society 2009;17(1): 42-50.
- [54] Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *Journal of cell science* 2006;119(Pt 4):722-32.
- [55] van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly

- men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(9):3276-82.
- [56] Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991;73(5):1016-25.
- [57] Mills SJ, Ashworth JJ, Gilliver SC, Hardman MJ, Ashcroft GS. The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. *The Journal of investigative dermatology* 2005;125(5):1053-62.
- [58] Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M. Intracrinology and the skin. *Hormone research* 2000;54(5-6):218-29.
- [59] Punnonen R, Vaajalahti P, Teisala K. Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Annales chirurgiae et gynaecologiae Supplementum* 1987;202:39-41.
- [60] Sourla A, Richard V, Labrie F, Labrie C. Exclusive androgenic effect of dehydroepiandrosterone in sebaceous glands of rat skin. *The Journal of endocrinology* 2000;166(2):455-62.
- [61] Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K *et al.* The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research* 2003;8(1):100-3.
- [62] Labrie F, Archer DF, Koltun W *et al.* Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23(3):243-56.
- [63] Portman DJ, Labrie F, Archer DF *et al.* Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015;22(12):1289-95.
- [64] Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurology international* 2011;3(3):e15.
- [65] Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167(9):1181-5.
- [66] Hachul H, Andersen ML, Bittencourt LR, Santos-Silva R, Conway SG, Tufik S. Does the reproductive cycle influence sleep patterns in women with sleep complaints? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010;13(6):594-603.
- [67] Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *Journal of women's health* 2009;18(8):1211-9.
- [68] Guilleminault C, Stoohs R, Kim YD, Chervin R, Black J, Clerk A. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Annals of internal medicine* 1995;122(7):493-501.
- [69] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163(3 Pt 1):608-13.
- [70] Westrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2005;84(1):54-7.
- [71] Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 1999;71(5):873-80.
- [72] Saaresranta T, Aittokallio T, Polo-Kantola P, Helenius H, Polo O. Effect of medroxyprogesterone on inspiratory flow shapes during sleep in postmenopausal women. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;134(2):131-43.
- [73] Shahar E, Redline S, Young T *et al.* Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167(9):1186-92.
- [74] Saletu B, Anderer P, Gruber D, Metka M, Huber J, Saletu-Zyhlarz GM. Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas* 2002;43(3):165-81.
- [75] Hu FB, Willett WC, Manson JE *et al.* Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):308-13.

[76] Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and science of sleep* 2010;2:233-55.

[77] Gileles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nature reviews Endocrinology* 2016;12(5):290-8.

[78] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL *et al.* Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama* 2011;306(6):613-9.

[79] Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *The Lancet Neurology* 2014; 13(10):1017-28.

[80] Gao L, Tian S, Gao H, Xu Y. Hypoxia increases Abeta-induced tau phosphorylation by calpain and promotes behavioral consequences in AD transgenic mice. *Journal of molecular neuroscience* : MN 2013;51(1):138-47.

[81] Osorio RS, Ayappa I, Mantua J *et al.* Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiology of aging* 2014;35(6):1318-24.

[82] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF *et*

al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183(10):1419-26.

[83] Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;110(3):659-63.

[84] George CF, Smiley A. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 1999;22(6):790-5.

[85] Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation *versus* sleep deprivation. *Sleep medicine reviews* 2003;7(4):297-310.

[86] Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996; 109(6):1470-6.

[87] George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001;56(7): 508-12.

[88] Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Adverse health effects among women living with heavy snorers. *Health Care Women Int* 2000;21(2):81-90.

Insuffisance ovarienne prématurée

A. GOMPEL*, J. HUGON-RODIN, L. MAITROT-MANTELET, G. PLU-BUREAU
(Paris)

Résumé

L'IOP est définie par une aménorrhée survenant avant 40 ans avec une FSH > 25 UI/l. Les causes, quand on les retrouve, sont génétiques ou auto-immunes en plus des causes iatrogènes. Les gènes impliqués sont de mieux en mieux connus, ce qui a des conséquences sur les enquêtes familiales et une éventuelle préservation de la fertilité. Le bilan minimal et obligatoire comporte un caryotype, une recherche de mutation/prémutation d'X fragile, un bilan auto-immune. La morbi/mortalité cardio-vasculaire et globale, l'ostéoporose sont significativement augmentées et prévenues par un traitement hormonal substitutif. La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire est cruciale, ainsi que la prévention de l'ostéoporose et des signes fonctionnels de la carence estrogénique. Le traitement hormonal de substitution doit être poursuivi jusqu'à l'âge de la ménopause (50/51 ans). Une grossesse spontanée est possible dans les IOP secondaires dans environ 5 % des cas, le don d'ovocytes étant le recours possible par ailleurs.

Mots clés : Turner, X fragile, risque vasculaire, ostéoporose

Université Paris Descartes - AP-HP - Hôpital Port-Royal - 123 boulevard Port-Royal - 75014 Paris

* Correspondance : anne.gompel@aphp.fr

INTRODUCTION

Les insuffisances ovariennes prématurées (IOP) sont définies par une absence de règles de plus de 4 mois avant l'âge de 40 ans, avec un taux de FSH élevé > 25 mUI/ml.

Elles concernent environ 1 % des femmes de moins de 40 ans.

L'exploration et la prise en charge de ces pathologies ont beaucoup évolué dans les dernières décades. Les technologies d'exploration moléculaire ont permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la folliculogénèse et de diagnostiquer ainsi plus de causes d'IOP. Ceci a comme conséquence des enquêtes familiales pouvant aider à proposer des attitudes préventives de préservation de la fertilité. De plus la meilleure connaissance des risques associés à l'IOP, ostéoporose et morbidité/mortalité essentiellement cardio-vasculaire, implique une prise en charge thérapeutique mieux adaptée à ces femmes. Enfin le don d'ovocytes leur permet également de mener des projets de grossesse si elles le souhaitent.

I. LES SYMPTÔMES

Ils ne sont pas différents des signes fonctionnels survenant en périménopause. Cependant il y a souvent une fluctuation plus importante des troubles du cycle : passant de l'aménorrhée à une spanioménorrhée, voire à des cycles réguliers. L'infertilité n'est donc pas forcément définitive et un taux de conception spontané d'environ 5 % est observé.

L'interrogatoire est un temps très utile pour faire préciser :

- l'ancienneté des troubles du cycle et des signes climatériques et leur sévérité ;
- la notion d'IOP ou de « ménopause un peu précoce » dans la famille (40 ans), l'âge à la ménopause de la mère, des sœurs, des tantes, des grand-mères ;
- l'existence de retards mentaux surtout chez les garçons ;
- le passé pathologique de la patiente et les traitements potentiellement à risque d'IOP ;
- l'existence de maladies auto-immunes personnelles ou d'un contexte familial pouvant évoquer une polyendocrinopathie.

Il fera aussi préciser le désir d'enfant éventuel.

Le diagnostic d'IOP repose sur deux prélèvements comportant une FSH supérieure à la normale des femmes en période d'activité génitale. Le recours actuel à la mesure de la réserve ovarienne dans les contextes d'infertilité fait que des IOP modérées sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées. De plus certaines IOP sont fluctuantes, avec à certains moments un tableau complet (aménorrhée, signes climatiques, FSH très supérieure à la normale) et à d'autres périodes une disparition transitoire des signes fonctionnels avec normalisation de la FSH. Il ne faut donc pas hésiter à répéter les dosages de FSH.

II. LES ÉTIOLOGIES

Les IOP peuvent être de causes :

Iatrogènes

- Chimiothérapies surtout à base de dérivés alkylants (à haut risque : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorméthine, busulfan, melphalan, procarbazine, chlorambucil, à risque intermédiaire : sels de platine et doxorubicine) [1] ;
- radiothérapies : fonction de la dose et de l'âge à l'irradiation : pour une tumeur abdominale de l'enfant une dose de 15-60 Gy est associée à une IOP dans 90 % des cas. Une dose pelvienne > 6 Gy à l'âge adulte est associée à une IOP dans 80 % des cas. Une dose de 4 Gy est associée à une destruction à 50 % du capital folliculaire [2] ;
- la chirurgie ovarienne est également pourvoyeuse d'IOP, notamment les kystectomies soit dans un contexte d'endométriose soit de kystes d'autre nature.

Génétiques

- Liées à l'X et diagnostiquées par le caryotype :
 - le syndrome de Turner peut être de génotype 45X ou comporter une mosaïque. Le déficit gonadotrope est de degré variable, allant de l'aménorrhée primaire avec impubérisme à une aménorrhée secondaire, parfois même avec une grossesse survenue spontanément. Des anomalies variables du phénotype peuvent être associées, notamment une petite taille, ainsi que différentes pathologies (diabète, coarctation aortique, hypothyroïdie, HTA, valvulopathie, surdité, maladie cœliaque,

- malformation rénale...) nécessitant une évaluation en milieu spécialisé définie par la Haute Autorité de santé (HAS) [3] ;
- une délétion ou translocation du chromosome X/autosome ;
 - trisomie X (associée à un retard mental).
- Liée à l’X et diagnostiquées par analyse moléculaire spécifique :
- le syndrome de l’X fragile, lié à une mutation sur le gène FMR1 (*Fragile mental retardation*) situé en Xq27.3, est associé à des retards mentaux surtout chez les garçons et à une IOP d’apparition variable dans le temps chez les femmes liée à une répétition anormale de triplets CGG dont le nombre varie : chez le sujet atteint > 200, chez le sujet prémuté (asymptomatique et transmetteur) 50- 200, chez le sujet sain < 50. Il est retrouvé dans 3 % des cas sporadiques et dans 16 % des cas familiaux d’IOP ; la recherche doit être systématique car elle permet de proposer une préservation de la fertilité chez les femmes prémutées de la famille. Si une grossesse spontanée survient, un diagnostic préimplantatoire ou prénatal peut être discuté avec le couple ;
 - parmi une dizaine de gènes candidats mutés pouvant être associés à une IOP, les mutations BMP15, notamment dans la région de dimérisation (avec GDF9), semblent pouvoir avoir un rôle causal [4]. Cette recherche peut se faire sur des puces à ADN dans les centres spécialisés mais n’est pas du domaine de la routine.
- Monogéniques autosomiques :
- le gène le plus robuste pour être associé à une IOP dans ce contexte est NOBOX, impliqué dans les étapes précoces de la folliculogénèse. Il serait muté dans environ 6 % des IOP [4] ;
 - le récepteur de la FSH a été associé à des IOP surtout en Finlande [3] ;
 - de nombreux autres gènes sont potentiellement des gènes candidats. Nous renvoyons le lecteur intéressé à l’excellente revue récente qui discute les aspects génétiques dans le détail [4].
- Anomalies géniques et syndromiques, parmi lesquelles :
- le *Blepharophimosis-ptosis-epicanthus syndrome* (BPES) lié à une mutation dans le gène Forkhead box L2 (FOXL2) (3q23) est rare et à évoquer en cas de malformation des paupières ;
 - syndrome de Perrault avec surdité et possibles troubles neurologiques ;
 - galactosémie ;
 - les mutations BRCA1 seraient associées à une discrète augmentation de fréquence d’IOP.

Causes auto-immunes :

- thyroïdite ;
- diabète de type 1 ;
- maladie d'Addison, moins souvent ;
- lupus, myasthénie, Crohn, polyarthrite rhumatoïde ;
- syndrome APECED (rare) : associant une polyendocrinopathie auto-immune, candidose et dystrophie ectodermique. Il est lié au gène AIRE.

III. LES EXPLORATIONS ÉTIOLOGIQUES

De ces étiologies découlent les examens à pratiquer systématiquement devant une IOP non iatrogène : **caryotype, recherche d'X fragile, glycémie, TSH, anticorps anti-thyroïdiens et anticorps anti-surrénaux**. Les anticorps anti-ovaires ne sont pas contributifs.

IV. LE RETENTISSEMENT

L'autre aspect de la prise en charge des IOP est le retentissement de la carence estrogénique aux plans cardio-vasculaire et osseux. Il est montré dans plusieurs cohortes que l'IOP est associée à une mortalité/morbidité globale et cardio-vasculaire augmentées. De même il y a une plus grande prévalence d'ostéoporose.

Une des premières grandes cohortes qui a montré l'influence de l'âge à la ménopause sur la mortalité cardio-vasculaire a été une étude hollandaise [5]. Une population de 12 115 femmes ménopausées a été suivie jusqu'à 20 ans ; 824 femmes sont décédées d'une cause cardio-vasculaire. La mortalité cardio-vasculaire était d'autant plus élevée que la ménopause est survenue tôt, ceci analysé par tranches d'âges : avant 40 ans, avant 45 ans et avant 50 ans. Pour chaque année de retard de l'âge à la ménopause on observe un gain de mortalité cardio-vasculaire de 2 % [5]. Dans une méta-analyse publiée en 2006, le RR de morbidité cardio-vasculaire associé à une ménopause précoce (< 40, < 45, < 49 ans selon les études) ajusté sur le tabac et l'âge était de 1,38 (95 % CI, 1,21-1,58). L'ovariectomie était associée à un risque majoré de 2,62 (95 % CI, 2,05-3,35) [6]. Une autre méta-analyse a aussi

étudié l'effet de l'âge à la ménopause sur le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Il existe une augmentation des AVC prévenue par un traitement estrogénique (il s'agit ici des estrogènes conjugués équinés) si le traitement est donné avant 50 ans [7], le traitement estrogénique majorant le risque après l'âge physiologique de la ménopause. D'autres études ont confirmé une mortalité globale/cardio-vasculaire (coronarienne)/neurologique plus élevée en cas d'ovariectomie dont la *Nurses' Health Study* et une importante cohorte danoise et un effet protecteur de l'estrogénothérapie [8-10]. De plus le risque de diabète de type 2 est un peu plus élevé pour un âge jeune à la ménopause [11] ainsi que le risque de dépression [12].

Ostéoporose

Plusieurs études ont montré que la masse osseuse était d'autant plus basse que l'IOP survient tôt et l'ostéoporose plus précoce si l'IOP est chirurgicale par rapport à une IOP spontanée ; cependant la fréquence redevient la même après l'âge de 50 ans [13].

La mesure de la densité osseuse est systématique ainsi qu'un dosage de vitamine D.

V. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Elle sera adaptée au désir de la patiente et en prenant en compte ses facteurs de risque.

En l'absence de désir de grossesse, une contraception peut être nécessaire car la survenue de grossesse est possible dans 5 % des cas d'IOP secondaires, y compris chez les patientes atteintes de syndrome de Turner (pas s'il y a aménorrhée primaire avec impubérisme où le déficit ovarien est complet) [14]. On fera appel à une contraception estroprogestative en l'absence de contre-indication vasculaire ou à une contraception mécanique non hormonale associée à un traitement hormonal substitutif.

En cas de déficit ovarien complet ou de désir de grossesse potentiel, un traitement substitutif par estradiol et progestérone, dydrogestérone ou progestatif proche sera proposé. Il sera plutôt séquentiel à cet âge de la vie permettant de récupérer des règles selon le souhait de la patiente. Les doses proposées sont plus élevées que dans les traitements hormonaux de ménopause. Le consensus actuel est de poursuivre le traitement jusqu'à l'âge moyen de la ménopause, soit

50/51 ans, puis de discuter la poursuite du traitement en fonction du contexte clinique et avec la patiente. Un complément vitaminique D est prescrit en cas de carence. Les apports calciques doivent être évalués et la ration calcique bien expliquée à la patiente. Une reprise des cycles plus ou moins transitoire, voire une grossesse, est relativement fréquente, ce dont il faut prévenir la patiente si elle n'a pas de désir d'enfant. Une série française rapporte 23 % de reprise des cycles dans une série d'IOP essentiellement secondaires, surtout survenant la première année suivant le diagnostic, et parmi ces femmes, la fonction ovarienne persistait chez 44 % après 5 ans et 26 % après 10 ans. Le taux de grossesse était de 3-5 % dans la cohorte d'ensemble et de 15,3 % chez les femmes ayant repris une activité ovarienne [15].

L'efficacité thérapeutique sera évaluée aussi sur les signes fonctionnels, bouffées de chaleur, insomnie, difficulté sexuelles, etc. Une association à des estrogènes topiques est parfois utile ainsi que certains conseils pour améliorer la vie sexuelle. Une prise en charge psychologique est parfois nécessaire, l'annonce d'une IOP étant souvent très mal vécue.

Une évaluation régulière des facteurs de risque vasculaires (indice de masse corporelle (IMC), tension artérielle (TA), lipides, glycémie, tabac) sera pratiquée et les mesures thérapeutiques adaptées. Il est parfois nécessaire d'envisager une exploration vasculaire en cas d'IOP prolongée avec des facteurs de risque particuliers compte tenu des données sur la morbi/mortalité cardio-vasculaire.

En cas de désir de grossesse, le don d'ovocytes est le recours possible. Une grossesse spontanée est toujours possible dans les IOP secondaires (voir supra).

CONCLUSION

Savoir diagnostiquer et prendre en charge une IOP est essentiel tant pour les gynécologues que pour les généralistes afin de prévenir les complications à moyen et long terme comme mortalité cardio-vasculaire, ostéoporose tout en améliorant la qualité de vie de ces patientes.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare :

- la participation à des symposiums organisés par Besins sans honoraires ;
- des conseils ponctuels à Gedeon Richter en contraception supérieurs à 3 ans ;
- des financements pour la recherche : Luteron, Panterhei Biosciences : Estetrol et cellules mammaires.

Bibliographie

- [1] Wallace WHB, Anderson RA and Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005 Apr;6(4):209–218.
- [2] Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, and Andersen AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2010 Jan;117(2):163–174.
- [3] PNDIS_Turner_WEB - pnds_turner_web.pdf. [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf. [Accessed: 22-Aug-2016].
- [4] Qin Y, Jiao X, Simpson JL and Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015 Dec;21(6):787–808.
- [5] Yvan der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC and Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet Lond Engl* 1966 Mar;347(9003):714–718.
- [6] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE and van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006 Mar-Apr;13(2):265–279.
- [7] Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT and R. D. Brown RD. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012 Mar;19(3):272–277.
- [8] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ and W. A. Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009 Feb;16(1):15–23.
- [9] Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, Berek JS and Manson JE. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013 Apr;121(4):709–716.
- [10] Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B and Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006 Jan;53(2):226–233.
- [11] Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, Ardanaz E, Amiano P, Boeing H, Chirlaque MD, Clavel-Chapelon F, Crowe FL, de Lauzon-Guillain B, Duell EJ, Fagherazzi G, Franks PW, Grióni S, Groop LC, Kaaks R, Key TJ, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Teucher B, Tjønneland A, Tumino R, van der A DL, Feskens EJM, Langenberg C, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ and InterAct Consortium. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013 Apr;36(4):1012–1019.
- [12] Georgakis MK, Thomopoulos TP, Diamantaras AA, Kalogirou EI, Skalkidou A, Daskalopoulou SS and Petridou ET. Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016 Feb;73(2):139–149.
- [13] Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A and Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015 May;30(5):1229–1238.
- [14] Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, Albarel F, Fèvre A, Kerlan V, Brue T, Delemer B, Borson-Chazot F, Carel JC, Chanson P, Léger J, Touraine P, Christin-Maitre S and CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016 Apr;31(4):782–788.
- [15] Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Polak M, and Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016 May; sous presse.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Septième partie
**Pathologies mammaires
et cancer du sein**



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Actualités en pathologie mammaire

E. DARAI¹ *, N. CHABBERT-BUFFET¹, S. ZILBERMAN¹,
I. THOMASSIN-NAGGARA², S. UZAN¹
(Paris)

Résumé

Cette revue non exhaustive de la littérature n'apporte pas de données nouvelles sur le traitement chirurgical. Sur le plan général, l'intérêt de l'allaitement est confirmé tant pour l'enfant à long terme que pour la mère. L'impact du système de santé en cancérologie est confirmé encore plus dans les périodes de crise économique. Cependant, des nouveautés doivent être soulignées telles que l'intérêt potentiel de SPAG5 comme marqueur pronostique et prédictif. Les résultats de l'essai NeoSphere utilisant le trastuzumab et le pertuzumab en néoadjuvant des carcinomes HER-2 positif confirment son intérêt qui est devenu un standard.

Mots clés : cancer du sein, allaitement, chimiothérapie, radiothérapie, traitement anti-hormonal, carcinome canalaire in situ

Hôpital Tenon – AP-HP – 4 rue de la Chine – 75020 Paris

1. Service de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine
2. Service de radiologie

* Correspondance : emile.darai@aphp.fr

INTRODUCTION

Comme chaque année, l'écriture de ce chapitre consacré à l'actualité en pathologie et cancérologie mammaire est un véritable dilemme du fait des difficultés à sélectionner, parmi une littérature abondante, les articles les plus significatifs. Notre approche pour la sélection est basée sur les données qui peuvent modifier notre pratique quotidienne mais également sur celles pouvant impacter sur la connaissance de la physiopathologie du cancer du sein.

I. DONNÉES GÉNÉRALES EN PATHOLOGIE MAMMAIRE

I.a. L'allaitement maternel au XXI^e siècle : épidémiologie, mécanismes et effet tout au long de la vie

L'importance de l'allaitement dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire est bien connue, mais il n'existe pas de consensus quant à son importance dans les pays à revenu élevé [1]. Dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, seulement 37 % des enfants de moins de 6 mois sont allaités exclusivement au sein. À quelques exceptions près, la durée de l'allaitement est plus courte dans les pays à revenu élevé. Les résultats de ces méta-analyses indiquent une protection contre les infections de l'enfant, l'augmentation de l'intelligence, et des réductions probables du surpoids et du diabète. Il n'a pas été trouvé d'association entre allaitement et diminution des troubles allergiques tels que l'asthme ou l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie, par contre une augmentation de carie dentaire avec des périodes longues d'allaitement. Pour les femmes qui allaitent, l'allaitement a donné une protection contre le cancer du sein et pourrait aussi protéger contre le cancer de l'ovaire et le diabète de type 2. L'augmentation de l'allaitement maternel pourrait empêcher 823 000 décès annuels chez les enfants de moins de 5 ans et 20 000 décès annuels par cancer du sein.

I.b. Impact de la crise économique sur la mortalité par cancer

La crise économique mondiale a été associée à une augmentation du chômage et à une réduction des dépenses du secteur public sur les soins de santé (PEH). Maruthappu *et coll.* [2] ont estimé les effets de l'évolution du chômage et du PEH sur la mortalité par cancer et identifié la façon dont la couverture médicale universelle (UHC) affectait ces relations. Cette analyse longitudinale a été obtenue à partir des données de la Banque mondiale et de l'OMS (1990-2010). Une analyse de régression multivariée a été faite sur le contrôle de la démographie et de l'infrastructure propres à chaque pays, avec des analyses de décalage dans le temps et la robustesse pour étudier la relation entre le chômage, PEH, et la mortalité par cancer, avec et sans UHC. Les données étaient disponibles pour 75 pays, ce qui représente 2,106 milliards de personnes pour l'analyse de chômage et de 79 pays, ce qui représente 2,156 milliards de personnes pour l'analyse de la PEH. Le chômage était associé à une augmentation de la mortalité de tous les cancers, à l'exception du cancer du poumon chez les femmes. En tenant compte du statut UHC, les associations n'étaient plus significatives. L'analyse des séries chronologiques a fourni une estimation de plus de 40 000 décès en excès pour des cancers curables 2008-2010, sur la base des tendances 2000-2007. La plupart de ces décès étaient dans les pays non UHC. Les conclusions des auteurs étaient que le chômage est associé à la hausse de la mortalité par cancer ; UHC semble protéger contre cet effet. La crise économique de 2008-2010 a été associée à un excès d'environ 260 000 décès liés au cancer.

I.c. SPAG5 : un nouveau bio-marqueur en cancérologie mammaire ?

Le gène SPAG5, sperme antigène 5, est localisé sur le chromosome : 17q11.2. Il code une protéine SPAG5 encore connue sous le nom de Astrin, Deepest, hMAP126, ou MAP126. La distribution dans les organes humains révèle une expression importante dans le testicule et très faible dans le sein. SPAG5 est un composant essentiel du fuseau mitotique nécessaire pour la ségrégation des chromosomes et la progression normale de l'anaphase. C'est une protéine de la régulation du cycle cellulaire et elle aurait de ce fait une activité dans la prolifération cellulaire. C'est une protéine de liaison. Les localisations cellulaires principales de SPAG5 sont le cytoplasme, le kinétochore, le nucléoplasme, le noyau et les microtubules. La valeur prédictive et

pronostique de SPAG5 a été démontrée dans divers cancers dont la prostate, le poumon et le cancer du col utérin. Peu de données sont actuellement disponibles dans le cancer du sein. Abdel-Fatah *et coll.* [3] ont rapporté une étude originale soulignant le rôle potentiel de SPAG5 comme bio-marqueur pronostique mais également prédictif de la chimiosensibilité. Ces auteurs ont appliqué une approche de type réseau neuronal sur les données provenant de trois cohortes de patientes atteintes de cancer du sein (cohorte Nottingham [n = 171], cohorte Uppsala [n = 249], et la cohorte METABRIC du consortium international de taxonomie moléculaire du cancer du sein [n = 1980]). Puis ils ont identifié les gènes avec le plus d'effet sur d'autres gènes dans la carte d'interactome. Sperm antigène associé 5 (SPAG5) figurait en bonne place dans l'interactome de la prolifération. La pertinence clinicopathologique de SPAG5 (nombre de copies du gène aberrant, expression de transcrite d'ARNm et l'expression des protéines) a été analysée en recherchant une relation entre le nombre de copies de SPAG5 aberrant, l'expression de la transcription et l'expression des protéines et la survie spécifique, la survie sans maladie, les rechutes à distance, la survie en l'absence de réponse histologique complète, le statut ganglionnaire, les récepteurs hormonaux et la réponse à la chimiothérapie pour les patientes RH négatif.

Dans la cohorte METABRIC, une amplification du gène SPAG5 gène ou l'amplification du locus Ch17q11.2 a été retrouvé chez 206 (10 %) des 1 980 patientes dont 46 (19 %) des 237 patients avec un phénotype PAM50-HER2, et 87 (18 %) de 488 patients atteintes de PAM50-Lumb phénotype. Le nombre de copies aberrantes ou l'amplification du gène SPAG5, la transcription et les concentrations de protéines SPAG5 ont été associés à une survie spécifique plus courte (METABRIC cohorte [nombre de copies aberrantes] : HR 1,50, 95 % CI 1,18-1,92, $p = 0,0001$; METABRIC cohorte [transcription] : 1,68, 1,40-2,01, $p < 0,0001$; et la cohorte de cancer Nottingham-HES-sein [protéine] : 1,68, 1,32-2,12, $p < 0,0001$). En analyse multivariée, la transcription élevée de SPAG5 et l'expression de SPAG5 ont été associées à une survie spécifique réduite à 10 ans par rapport à des concentrations plus faibles (Uppsala : HR 1,62, 95 % CI 1,03-2,53, $p = 0,036$; METABRIC : 1,27, 1,02-1,58, $p = 0,034$; et Nottingham : 1,73, 1,23-2,46, $p = 0,002$). Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH négative avec expression élevée de la protéine SPAG5, la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline a augmenté la survie spécifique par rapport à celles n'ayant pas reçu la chimiothérapie (Nottingham-œstrogène récepteur-négatif-ACT cohorte : HR 0,37, 95 % CI 0,20-0,60, $p = 0,001$). En analyse multivariée, à la fois la

transcription élevée de SPAG5 et les concentrations élevées de protéines SPAG5 étaient des prédicteurs indépendants de réponse complète histologique après chimiothérapie (MD Anderson-NeoACT: 1,71, IC à 95 %, 1,07- 2,74, $p = 0,024$; Nottingham-ACT: 8,75, 2,42-31,62, $p = 0,001$).

Les auteurs ont conclu que l'amplification du gène Ch17q11.2, l'augmentation des produits de transcription et des protéines de SPAG5 sont des biomarqueurs pronostiques et prédictifs, notamment dans le cancer du sein RH négatif. Ces résultats encourageants doivent être confirmés dans des essais prospectifs et surtout être généralisables par une étude simple éventuellement en immunohistochimie.

II. CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENTS MÉDICAUX

II.a. Essai NeoSphere

Dans l'essai initial NeoSphere [4], les patientes traitées en néoadjuvant par pertuzumab, trastuzumab, et docétaxel avaient un taux de réponse complète pathologique supérieur à celles traitées par trastuzumab et docétaxel. Le but de ce travail est d'évaluer les survies à 5 ans.

Dans cette étude multicentrique, ouverte, de phase 2 randomisée, les patientes naïves de traitement et ayant un cancer du sein HER2-positif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce ont été randomisées (1: 1: 1: 1) pour recevoir groupe A : quatre cycles néoadjuvant de trastuzumab (8 mg/kg dose de charge, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines) plus docétaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines en augmentant à 100 mg/m² si cycle 2 bien toléré ; groupe B : pertuzumab (dose de charge de 840 mg, suivie de 420 mg toutes les 3 semaines) et trastuzumab plus docétaxel ; groupe C : pertuzumab et trastuzumab ; groupe D : pertuzumab et docétaxel. Après la chirurgie, les patientes ont reçu trois cycles de FEC (fluorouracile à 600 mg/m², épirubicine 90 mg/m², et de cyclophosphamide à 600 mg/m²) toutes les 3 semaines. Les patientes du groupe C ont reçu quatre cycles de docétaxel avant FEC et le trastuzumab 6 mg/kg toutes les 3 semaines pour un an (17 cycles au total). Le critère principal (réponse complète pathologique) a fait l'objet de la première publication ; les critères secondaires sont la survie à 5 ans sans progression en intention de traiter et la survie sans maladie.

Entre décembre 2007 et décembre 2009, 417 patientes éligibles ont été randomisées pour le groupe A (107 patients), le groupe B (107 patients), le groupe C (107 patients), ou le groupe D (96 patients). Une patiente dans le groupe A a été retirée avant le traitement. Une patiente affectée au groupe D a reçu le traitement du groupe A, une patiente affectée au groupe D a reçu le traitement du groupe B et une patiente affectée au groupe B a reçu le traitement du groupe C. Quatre-vingt-sept patients avaient progressé ou sont mortes. Le taux de survie sans progression à 5 ans était de 81 % (95 % CI 71-87) pour le groupe A, 86 % (77-91) pour le groupe B, 73 % (64-81) pour le groupe C, et 73 % (63 -81) pour le groupe D (ratios de risque 0,69 [95 % CI 0,34-1,40] groupe B *versus* groupe A, 1,25 [0,68-2,30] groupe C *versus* groupe A, et 2,05 [1,07-3,93] groupe D *versus* groupe B). Les résultats de la survie sans maladie étaient en accord avec les résultats de la survie sans progression avec 81 % (95 % CI 72-88) pour le groupe A, 84 % (72-91) pour le groupe B, 80 % (70-86) pour le groupe C et 75 % (64-83) pour le groupe D. Les patientes qui ont obtenu une réponse complète pathologique totale (tous groupes confondus) avaient une meilleure survie sans progression (85 % [76-91] chez les patientes avec réponse pathologique totale *versus* 76 % [71-81] sans réponse pathologique totale ; rapport de risque 0,54 [95 % CI 0,29-1,00]). Il n'y avait à long terme aucune différence de la tolérance entre les groupes (néoadjuvante et périodes de traitement adjuvant combinés). L'effet secondaire de grade 3 était la neutropénie (groupe A : 71 [66 %] ; groupe B : 59 [55 %] ; groupe C : 40 [37 %] ; groupe D : 60 [64 %]), neutropénie fébrile (groupe A : 10 [9 %] ; groupe B : 12 [11 %] ; groupe C : 5 [5 %] ; groupe D : 15 [16 %]), et la leucopénie (groupe A : 13 [12 %] ; groupe B : 6 [6 %] ; groupe C : 4 [4 %] ; groupe D : 8 [9 %]). Le nombre de patientes ayant un ou plusieurs événements indésirables graves était similaire entre les groupes (19-22 événements indésirables graves par groupe de 18-22 % des patientes).

La survie sans progression et la survie sans maladie à 5 ans montrent que le pertuzumab en néoadjuvant est bénéfique lorsqu'il est combiné au trastuzumab et au docétaxel. En outre, ces résultats suggèrent que la réponse complète histologique pourrait être un indicateur précoce des résultats à long terme dans le cancer du sein HER2-positif au stade précoce.

La méta-analyse de Broglio *et coll.* [5] évaluant l'impact de la réponse complète histologique chez les patientes HER-2 positive confirme la valeur pronostique. En effet, sur 36 études colligeant 5 768 patientes, une amélioration de la survie sans événement était observée pour les patientes en réponse complète histologique (pCR) ;

pCR *versus* non-pCR HR, 0,37 (IC 95 %, 0,32-0,43). Cette association a été plus importante pour les patientes récepteur hormonaux-négatifs (HR, 0,29 [95 %, 0,24-0,36] *versus* HR pour RH positifs, 0,52 [95 %, 0,40 à 0,66]).

II.b. Essai BEVERLY-1

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie standard en néoadjuvant chez les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-négatif améliore la survie sans progression et la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète pathologique. Dans le cadre de l'essai BEVERLY-1, le but était d'évaluer l'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante dans le traitement du cancer du sein inflammatoire HER2-négatif [6].

Essai de phase 2 dans 20 hôpitaux en France, un bras unique composé de femmes âgées de 18 ans ou plus ayant un cancer du sein inflammatoire HER2-négatif non métastatique. Les patientes ont eu des cycles de traitement de 3 semaines, recevant en néoadjuvant fluorouracile (500 mg/m²), épirubicine (100 mg/m²), le cyclophosphamide (500 mg/m²) et le bevacizumab (15 mg/kg) pendant les cycles 1-4, puis docétaxel (100 mg/m²) et le bevacizumab au cours des cycles de 5-8. Deux à 4 semaines après la chirurgie, les patientes ont eu une radiothérapie adjuvante et une hormonothérapie (si récepteurs positifs) et du bevacizumab en adjuvant. Le critère principal était la réponse pathologique complète dans les ganglions mammaires et axillaires après traitement néoadjuvant.

Entre janvier 2009 et septembre 2010, 100 patientes analysables. Après traitement néoadjuvant, 19 (19 % [95 % CI 12-28] ; p = 0,16) de 100 patients ont eu une réponse pathologique complète. La toxicité de grade 3-4 la plus fréquente au cours de la phase néoadjuvante était la neutropénie (89 [89 %] de 100 patients), la neutropénie fébrile (37 [37 %]), et la mucite (23 [23 %]) et lors de la phase adjuvante une protéinurie (5 [7 %] de 75 patients). Une (1 %) patiente est décédée de microangiopathie thrombotique après le cycle 1, considérée comme liée au bevacizumab. Deux patientes (3 %) ont développé une insuffisance cardiaque transitoire. Quarante-huit (48 %) patientes ont présenté des événements indésirables graves, le plus fréquemment en rapport avec la neutropénie fébrile (28 [28 %]). Ces résultats ne prouvent pas l'intérêt de l'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire HER2-négatif non métastatique.

II.c. Évaluation médico-économique du traitement adjuvant par palbociclib

La thérapie endocrinienne est le traitement systémique optimal pour les cancers du sein métastatique RE positif HER-2 négatif. Le palbociclib inhibiteur de CDK4/6, inhibiteur combiné au létrozole, a montré une amélioration significative de la survie sans progression (PALOMA-1, Finn *et coll.* dans *Lancet Oncol* 2015;16:25-35). Matter-Walstra *et coll.* [7] ont évalué l'intérêt médico-économique de l'utilisation du palbociclib dans le système de santé suisse en faisant une simulation de cohorte selon le modèle de Markov. L'adjonction de palbociclib au létrozole (PALETTE) par rapport à la monothérapie létrozole a été estimée. Au prix actuel, PALETTE coûterait au système de santé suisse un montant supplémentaire de 155 millions de francs suisses/an. Palbociclib-létrozole ne peut pas être considéré comme rentable pour le traitement de première ligne des patientes atteintes de cancer du sein métastatique dans le système de santé suisse.

II.d. Évaluation de l'intérêt des analogues de la GnRH sur la préservation de la fonction ovarienne et le taux de grossesse

Lambertini *et coll.* [8] ont évalué, par un essai randomisé ouvert de phase 3, l'efficacité des analogues de la GnRH (triptoréline) sur la préservation de la fonction ovarienne. Entre octobre 2003 et janvier 2008, 281 femmes préménopausées ayant un cancer du sein de stade I à III RE positif ou négatif ont été incluses et randomisées chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante seule (groupe témoin) ou chimiothérapie plus triptoréline (groupe GnRH).

L'objectif principal était le taux de ménopause induite par la chimiothérapie. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation annuelle de l'activité menstruelle définie par la reprise d'au moins un cycle menstruel, le taux de grossesse et la survie sans maladie ; 281 patientes (âge médian, 39 ans [24-45]). Le suivi médian était de 7,3 ans (6,3-8,2 ans). L'incidence à 5 ans de la reprise menstruelle était de 72,6 % (IC à 95 %, 65,7 %-80,3 %) parmi les 148 patientes du groupe GnRH et 64,0 % (IC à 95 %, 56,2 %-72,8 %) parmi les 133 patientes dans le groupe de contrôle (risque relatif, 1,28 [IC 95 %, 0,98-1,68] ; $p = 0,07$; ajusté selon l'âge HR, 1,48 [IC 95 %, 1,12-1,95] ; $p = 0,006$). Huit grossesses (incidence du taux de grossesse à 5 ans 2,1 % [IC 95 %, 0,7 %-6,3 %) dans le groupe GnRH et 1,6 % [IC à 95 %, 0,4 %-6,2 %) dans le groupe témoin (HR, 2,56 [IC 95 %, 0,68 à 9,60] ;

$p = 0,14$; ajusté selon l'âge HR, 2,40 [IC 95 %, 0,62 à 9,22] ; $p = 0,20$). La DFS à 5 ans était de 80,5 % (IC à 95 %, 73,1 %-86,1 %) dans le groupe GnRH et 83,7 % (IC à 95 %, 76,1 %-89,1 %) dans le groupe témoin (GnRH *versus* contrôle : HR, 1,17 [95 % CI, 0,72-1,92] ; $p = 0,52$). Les auteurs ont conclu, que le cancer du sein soit RH positif ou négatif, que l'administration de triptoréline associée à la chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule est associée à une augmentation de la récupération de la fonction ovarienne, sans différence statistiquement significative pour le taux de grossesse. Il n'y avait pas de différence significative de la DFS. La principale critique de cette étude est l'absence d'évaluation hormonale et de la réserve ovarienne. Nous avons également reporté dans le tableau I les nouvelles recommandations concernant la préservation de la fertilité en cas de cancer [9].

II.e. Le carcinome canalaire *in situ* : NSABP-35 et IBIS-II DCIS

Malgré une littérature abondante, il n'existe pas de consensus sur le traitement optimal des carcinomes canauxaux *in situ* (CCIS). En France, le traitement le plus souvent préconisé associe une exérèse *in sano* et une radiothérapie de l'ensemble du sein. Cette stratégie a démontré son efficacité en termes de survie sans récurrence. Cependant, il est fort probable que nombre de CCIS pourraient bénéficier d'une simple surveillance, d'autres d'une association chirurgie et traitement médical, d'une chirurgie et radiothérapie partielle ou totale du sein. La décision pour le traitement complémentaire dépendant du grade, de la taille, du caractère uni ou multifocal, mais également de l'existence de récepteurs hormonaux et de l'index de prolifération. Pour répondre à cette problématique, un essai randomisé ambitieux français va débiter mais dont les résultats ne seront pas disponibles avant une décennie.

Face à ce dilemme, des essais ont été effectués pour évaluer l'intérêt du traitement anti-hormonal après chirurgie et radiothérapie pour CCIS. Forbes *et coll.* [10] ont rapporté les résultats de l'essai IBIS-II DCIS en double aveugle, multicentrique, essai randomisé contrôlé contre placebo, comparant après chirurgie de CCIS avec RH positifs 1 mg d'anastrozole *versus* 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans. Le critère principal était la récurrence, CCIS ou CCI ipsi et controlatéral. À noter que l'indication de radiothérapie était laissée à la discrétion des centres et qu'un amendement secondaire a permis l'inclusion de patientes ayant une hyperplasie canalaire atypique et les carcinomes lobulaires *in situ*.

Tableau I - Recommandations concernant la préservation de la fertilité en cas de cancer (Lambertini et coll. référence 9)

1. Ovarian stimulating drugs with standard treatment protocols may be administered in subfertile/infertile women without increasing the risk of developing breast cancer (III, B). The long-term use of clomiphene outside the current limited indications (i.e. first-line therapy of WHO Group II anovulatory infertility) should be discouraged because of a possible increase in breast cancer risk (III, B).
2. Pregnancy in cancer survivors, after adequate treatment and follow up, should not be discouraged, including among patients with endocrine-sensitive breast cancer (III, A).
3. All patients with potential interest in keeping their fertility should be referred to fertility unit for adequate determination of risk of infertility, chances of future conception and how to proactively preserve it (V, A). However, some cancer patients will not require the help of a fertility clinic after cancer treatment (V, B). Since several patient- and treatment-related factors are associated with the risk of developing infertility, the oncofertility counseling should be tailored to the individual patient (V, A).
4. In men, sperm cryopreservation is an easily accessible and widely available option in more than 95% of patients and should be encouraged for those who want to preserve fertility (III, A). On the contrary, from 2% to 65% of women undergo one of the available cryopreservation options: oncologists should discuss with them the fertility issues and secure proper counseling in appropriate centers prior to cancer treatment (IV, A).
5. Paucity of data is available on fatherhood after cancer. Although most of the published data are reassuring, some recent conflicting results suggest a potential increased risk of birth defects particularly among the children born closer to a paternal cancer diagnosis, and caution should be taken in counseling these patients (V, B for discussion with patients); data on children conceived after ART are too scarce to draw any conclusion although in the general population, available evidence for the outcomes of progeny after ART suggests safety of the techniques themselves (V, B for discussion with patients).
6. The current limited data suggest the safety of a COS in cancer patients (III, B). "Random-start protocols" can be employed to avoid delays in anticancer treatment initiation (III, B). LHRHa ovulation triggering should be adopted in patients at moderate-high risk for OHSS (I, A). Letrozole (or tamoxifen) should be incorporated in the protocol for COS in cancer patients with hormone-responsive tumors (III, B).
7. Embryo and oocyte cryopreservation are standard options for fertility preservation (III, B). Vitrification showed a better performance than slow freezing (II, B). During oncofertility counseling, patients should be aware that data on the success of these strategies derive from infertile women in general and that a different ovarian response to stimulation might be expected in cancer patients (IV, B).
8. The best candidates for ovarian tissue cryopreservation are prepubertal girls (III, A). The technique may also be proposed to patients scheduled for treatments with a high risk of premature ovarian insufficiency who cannot delay anticancer treatments or who have already received chemotherapy, or with contraindications to COS (III, B). Patients with cancer with a high risk of malignant contamination to the ovaries (e.g. aggressive hematologic malignancies) should not be considered eligible for ovarian tissue auto-transplantation (V, B).
9. In order to optimize the procedure in terms of both patient management and cost-effectiveness, the harvesting of the tissue can be performed locally but subsequent sample freezing and storage centralized (III, B). A well-organized network between fertility units is required (III, B).
10. Ovarian suppression with the use of LHRHa during chemotherapy should be considered a reliable strategy to preserve ovarian function and fertility, at least in breast cancer patients, given the availability of new data suggesting both the safety and the efficacy of the procedure have become available (I, A)*.(*CYA, HAA, GBL5 and WHW disagree with this statement, considering the strategy still experimental).

Entre mars 2003 et février 2012, 2 980 femmes ménopausées ont été randomisées. Le suivi médian était de 7,2 ans ; 144 récidives ont été enregistrées. Aucune différence du taux de récurrence n'a été observée (67 récurrences pour anastrozole *versus* 77 pour le tamoxifène ; HR 0,89 [95 % CI 0,64-1,23]). La non-infériorité de l'anastrozole a été établie mais sans supériorité par rapport au tamoxifène ($p = 0,49$). Au total, 69 décès ont été enregistrés (33 pour anastrozole *versus* 36 pour le tamoxifène ; HR 0,93 [95 % CI 0,58-1,50], $p = 0,78$). Le nombre de femmes ayant signalé un événement indésirable était similaire entre anastrozole (1 323 femmes, 91 %) et le tamoxifène (1 379 femmes, 93 %). Il y avait plus de fractures, d'événements musculo-squelettiques, d'hypercholestérolémie et d'accidents vasculaires cérébraux sous anastrozole mais plus de spasmes musculaires, de cancers gynécologiques et de symptômes vasomoteurs et thromboses veineuses profondes avec le tamoxifène.

Margolese *et coll.* [11] ont rapporté les résultats de l'essai NSAB B-35 comparant, après exérèse d'un CCIS ou CLIS suivie de radiothérapie, la qualité de vie et l'évolution des symptômes après 5 ans de traitement par anastrozole (1 mg/jour) *versus* tamoxifène (20 mg/jour). Une stratification par âge (< 60 ans *versus* ≥ 60 ans) a été effectuée.

Entre janvier 2003 et juin 2006, 3 104 patientes ont été incluses dans l'étude, dont 1 193 dans la sous-étude de qualité de vie : 601 affectées au tamoxifène et 592 affectées à l'anastrozole. Aucune différence entre les groupes n'a été retrouvée concernant les scores de santé physique (moyenne gravité 46,72 pour le tamoxifène *versus* 45,85 pour anastrozole ; $p = 0,20$), les scores de santé mentale (52,38 *versus* 51,48 ; $p = 0,38$). Les symptômes vasomoteurs (1,33 *versus* 1,17 ; $p = 0,011$), de la difficulté de contrôle de la fonction vésicale (0,96 *versus* 0,80 ; $p = 0,0002$), et les symptômes gynécologiques (0,29 *versus* 0,18 ; $p < 0,0001$) étaient plus sévères dans le groupe tamoxifène. Douleurs musculo-squelettiques (1,50 *versus* 1,72 ; $p = 0,0006$) et les symptômes vaginaux (0,76 *versus* 0,86 ; $p = 0,035$) étaient significativement plus élevés dans le groupe anastrozole. La fonction sexuelle ne différait pas entre les deux groupes. Le jeune âge était significativement associé à des symptômes vasomoteurs plus graves (score moyen de gravité 1,45 pour l'âge < 60 ans *versus* 0,65 pour l'âge ≥ 60 ans ; $p = 0,0006$), les symptômes vaginaux (0,98 *versus* 0,65 ; $p < 0,0001$), les problèmes de poids (1,32 *versus* 1,02 ; $p < 0,0001$) et les symptômes gynécologiques (0,26 *versus* 0,22 ; $p = 0,014$).

Interprétation compte tenu de l'efficacité similaire du tamoxifène et anastrozole chez les femmes âgées de plus de 60 ans, la décision de

traitement dépend des effets secondaires. Pour les femmes âgées de moins de 60 ans, les décisions de traitement pourraient être entraînées par l'efficacité (favorisant anastrozole) ; cependant, si les effets secondaires de l'anastrozole sont intolérables, passer au tamoxifène est une bonne alternative.

III. RADIOTHÉRAPIE

Résultats à 5 ans de l'irradiation partielle *versus* irradiation totale après traitement conservateur du cancer du sein

Dans un essai de non-infériorité randomisée de phase 3, les auteurs [12] rapportaient les résultats à 5 ans de l'irradiation partielle du sein (APBI) pour cancer de stade précoce (0, I, et IIA) après traitement de conservation du sein comparée à l'irradiation totale du sein.

Mille cent quatre-vingt-quatre patientes ayant un carcinome invasif de faible risque et canalaire *in situ* traité par chirurgie conservatrice du sein ont été randomisées, soit l'irradiation totale du sein ou APBI par brachythérapie multicathéter. Le critère principal était la récurrence locale. Entre avril 2004 et juillet 2009, 551 patientes ont eu l'irradiation totale du sein avec boost et 633 patientes ont eu une APBI. À 5 ans de suivi, neuf patientes traitées par APBI et cinq patientes traitées par irradiation totale du sein ont eu une récurrence locale ; l'incidence cumulée de récurrence locale était de 1,44 % (95 % CI 0,51-2,38) avec APBI et 0,92 % (0,12-1,73) avec l'irradiation totale du sein (la différence 0,52 %, IC à 95 % 0,72-1,75 ; $p = 0,42$). Aucune complication de grade 4 n'a été rapportée. Le risque de complication tardive à 5 ans, de grade 2-3 au niveau de la peau, était de 3,2 % avec APBI, contre 5,7 % avec l'irradiation totale du sein ($p = 0,8$), et le risque au niveau du tissu sous-cutané était de 7,6 % contre 6,3 % ($p = 0,53$). Le risque de fibrose sévère à 5 ans était de 0,2 % avec l'irradiation totale *versus* 0 % avec APBI ($p = 0,46$).

La différence entre les traitements étant inférieure à 3 % points, l'APBI par brachythérapie multicathéter apparaît par conséquent aussi efficace que l'irradiation totale sur le contrôle local à 5 ans, la survie sans maladie et la survie globale. Nous attendons les résultats de l'étude multicentrique SHAPE comparant l'irradiation partielle à l'irradiation totale du sein.

CONCLUSION

Cette revue non exhaustive de la littérature n'apporte pas de données nouvelles sur le traitement chirurgical. Sur le plan général, l'intérêt de l'allaitement est souligné, chose que tout obstétricien connaissait. L'impact du système de santé en cancérologie est confirmé encore plus dans les périodes de crise économique. Cependant, des nouveautés doivent être soulignées, tel que l'intérêt potentiel de SPAG5 comme marqueur pronostique et prédictif et surtout les résultats de l'essai NeoSphere qui doit devenir un standard pour les carcinomes HER-2 positif en néoadjuvant.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec la thématique de ce texte.

Bibliographie

- [1] Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016, 30; 387:475-90.
- [2] Maruthappu M, Watkins J, Noor AM, Williams C, Ali R, Sullivan R, Zeltner T, Atun R. Economic downturns, universal health coverage, and cancer mortality in high-income and middle-income countries, 1990-2010: a longitudinal analysis. *Lancet*. 2016 May 25. pii: S0140 6736 (16)00577-8. doi:10.1016/S0140-6736(16)00577-8.
- [3] Abdel-Fatah TM, Agarwal D, Liu DX, Russell R, Rueda OM, Liu K, Xu B, Moseley PM, Green AR, Pockley AG, Rees RC, Caldas

C, Ellis IO, Ball GR, Chan SY. SPAG5 as a prognostic biomarker and chemotherapy sensitivity predictor in breast cancer: a retrospective, integrated genomic, transcriptomic, and protein analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7): 1004-18.

[4] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staros-Çawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzi D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):791-800.

[5] Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6):751-60.

[6] Bertucci F, Fekih M, Autret A, Petit T, Dalenc F, Levy C, Romieu G, Bonnetterre J, Ferrero JM, Kerbrat P, Soulie P, Mouret-Reynier MA, Bachelot T, Lerebours F, Eymard JC, Deblock M, Lortholary A, Hardy-Bessard AC, Barthelemy P, Bonnefoi H, Charafe-Jauffret E, Bidard FC, Viens P, Lemonnier J, Pierga JY. Bevacizumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative inflammatory breast cancer (BEVERLY-1): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):600-11.

[7] Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglens M, Dedes KJ. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 158(1):51-7.

[8] Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, Giordano M,

Garrone O, Levaggi A, Poggio F, Giraudi S, Bighin C, Vecchio C, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L; GIM Study Group. Ovarian Suppression With Triptoreline During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314(24):2632-40.

[9] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14:1.

[10] Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman RE, Jones L, Ellis I, Cuzick J; IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 38 :866-73.

[11] Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, Albain KS, Whitworth PW, Cianfrocca ME, Brufsky AM, Gross HM, Soori GS, Hopkins JO, Fehrenbacher L, Sturtz K, Wozniak TF, Seay TE, Mamounas EP, Wolmark N. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma *in situ* undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016; 387: 849-56.

[12] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, *et coll.*, Groupe Européen de Curiothérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and *in situ* carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016; 387: 229-38.

Impact des modèles prédictifs dans la prise en charge en routine des cancers du sein

C. BONNEAU*, J. SEROR, F. MARGUERITTE, L.VINCENT, J. UZAN,
R. ROUZIER
(Saint-Cloud)

Mots clés : cancer du sein, prédiction, signatures moléculaires

INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des cancers du sein (CS) a évolué vers la multiplication des modalités thérapeutiques proposées en chirurgie, en oncologie et en radiothérapie. Ceci a permis un gain en survie globale et certaines études ont suggéré qu'au moins la moitié de la réduction de la mortalité du CS observée au cours des 30 dernières années pouvait être attribuée à l'utilisation généralisée des traitements systémiques adjuvants [1]. Néanmoins, à l'échelle individuelle, le bénéfice à recevoir un traitement peut être modeste et le gain de survie globale à l'échelle d'une population s'obtient au prix d'un nombre

Institut Curie - Hôpital René Huguenin - Département de chirurgie - 35 rue Dailly - 92210 Saint-Cloud

* Correspondance : claire.bonneau1@curie.fr

important de patientes exposées aux effets secondaires de ce traitement. Actuellement, la tendance est à la désescalade thérapeutique intimement liée à la notion de médecine personnalisée. Cette médecine personnalisée est possible grâce à l'utilisation de modèles prédictifs qui permettent d'intégrer la multiplicité des facteurs intervenant dans les processus pathologiques, la complexité de leurs interactions et la variabilité du vivant pour ajuster le traitement au profil de la patiente et de son cancer en estimant son pronostic et le bénéfice à recevoir un traitement.

Cette mise au point a pour objectif d'évaluer l'impact des modèles prédictifs dans la prise en charge en routine des CS invasifs, non métastatiques.

I. MODÈLES PRÉDICTIFS

Les modèles prédictifs permettent de classer les cancers afin de prédire la survenue d'évènements et le moment de leur survenue, tout en tenant compte de tiers facteurs susceptibles de biaiser le résultat. Ces modèles sont dits multivariés, le plus souvent car ils reposent sur la mise en équation de plusieurs variables dites explicatives. Ces variables peuvent être cliniques, histologiques, radiologiques ou moléculaires. Les méthodologies utilisées pour mettre au point ces modèles sont multiples : régression logistique le plus souvent, partition récursive, réseau de neurones ou méthodes transductives. Après une phase de mise au point, une validation interne puis externe sont nécessaires. Au final, si le modèle est satisfaisant, il peut être diffusé largement au clinicien au moyen de nomogrammes ou d'interfaces web.

Les biomarqueurs représentent un cas particulier de modèle prédictif. Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non, utilisable pour le dépistage médical (marqueurs tumoraux sériques, ADN circulant...), le diagnostic (évaluation des récepteurs hormonaux, RH, ou de l'HER2 pour un CS), la réponse à un traitement médical (expression des RH, signatures moléculaires), la rechute après un traitement (signatures moléculaires), la toxicité d'une molécule. Depuis 2004, l'*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention* (EGAPP, www.egappreviews.org/about.htm) encadre l'évaluation des biomarqueurs dans le domaine de la santé, avec des niveaux de preuve. L'EGAPP distingue la validité analytique d'un test, totalement indispensable, de sa validité

clinique et enfin de son utilité clinique (un test peut être valide mais inutile, par exemple, s'il distingue deux groupes de pronostics mauvais ou très mauvais sans thérapeutique différentielle dans les deux cas) [2, 3]. La validité clinique d'après l'EGAPP correspond à un ensemble de données montrant que le test a une valeur statistique indépendante démontrée (dans le cas présent, valeur pronostique en analyse multivariée). L'utilité clinique correspond à la démonstration que l'utilisation du test a permis d'améliorer un paramètre médical. D'une façon générale, une utilité clinique de niveau IA ne peut être démontrée que via des essais randomisés. Néanmoins, la réalisation systématique d'essais randomisés pour chaque nouveau biomarqueur ne semble plus compatible avec les contraintes financières et temporelles de la recherche. Une nouvelle échelle de niveau de preuve a été proposée en 2009, prévoyant que « des résultats concordants obtenus à partir d'études rétrospectives réalisées avec des échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'essais randomisés » sont associés à un niveau de preuve IB et pourraient justifier l'application de ces biomarqueurs en l'absence d'essais prospectifs [4].

II. MODÈLES PRÉDICTIONNELS ET CHIRURGIE

Les modèles prédictifs en chirurgie sénologique ont été utilisés dans deux buts essentiellement : évaluer le risque de marge de résection insatisfaisante après une chirurgie conservatrice et évaluer le risque de résidu tumoral ganglionnaire après résection d'un ou plusieurs ganglions sentinelles (GS) métastatiques. De nombreux nomogrammes ont été proposés pour modéliser le risque de résection tumorale insatisfaisante lors de chirurgie conservatrice du sein, avec des performances variables [5, 6]. Ces modèles reprenaient le plus souvent les mêmes facteurs de risque de résection incomplète : présence de microcalcifications à la mammographie, type lobulaire, association à du carcinome *in situ*, grade tumoral élevé, taille tumorale élevée... En pratique, ces modèles sont peu utilisés car ils manquent de précision et parce que les critères de bonne résection carcinologique ont été revus à la baisse avec désormais la seule nécessité de berge non envahie sur la pièce opératoire [7]. Ils peuvent néanmoins être utilisés lorsque le chirurgien hésite entre un traitement conservateur ou radical ou à visée explicative envers les patients pour appuyer une décision de traitement radical.

Concernant la chirurgie du creux axillaire, neuf nomogrammes ou scores ont été développés pour prédire le statut des ganglions non sentinelles chez les patientes ayant des GS métastatiques, et validés sur des populations indépendantes [8, 9]. Ils prennent en compte en général l'histologie de la tumeur, le grade histologique, la taille de la tumeur, la positivité des RH, le nombre de GS positifs et le nombre de GS négatifs. Le nomogramme du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* et le score de Tenon ont prouvé leur performance par rapport aux autres modèles mathématiques sur des cohortes unicentriques [8, 9]. Cependant, l'étude NOTEGS qui évaluait de façon prospective l'usage combiné de ces deux nomogrammes pour déterminer, chez les patientes ayant un GS positif, les patientes à faible risque de ganglion non sentinelle métastatique chez qui le curage axillaire pourrait être évité, a retrouvé un taux de faux négatif dans ce groupe de 16,2 %. Ce taux était jugé trop important pour être validé en routine. Par ailleurs, l'intérêt d'utiliser ces nomogrammes a diminué après la publication d'études validant la possibilité de ne pas réaliser de curage axillaire complémentaire en cas d'atteinte micrométastatique ou pauciganglionnaire sans altérer la survie [10-12].

III. MODÈLES PRÉDICTIONNELS ET ONCOLOGIE MÉDICALE

Ces deux dernières décennies ont été marquées par l'apparition des signatures moléculaires en oncologie médicale. Ces signatures correspondent pour la plupart à l'analyse d'expression d'un panel de gènes pour une tumeur, afin de prédire son pronostic individuel et/ou sa chimiosensibilité [13-16]. Les principales signatures commercialisées sont présentées dans le tableau I. Elles concernent en majorité des CS RH+, HER2- sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte ganglionnaire restreinte (1 à 3 ganglions envahis) qui correspondent à la population pour laquelle une désescalade de chimiothérapie serait envisageable. Elles ont pour la plupart fait la preuve d'un niveau de validité analytique et de validité clinique élevé. De plus, l'ensemble des études d'impact et leur méta-analyse ont fait état d'une diminution des indications de chimiothérapie adjuvante d'environ 30 % et d'un changement global de décision thérapeutique de 40 % environ, suggérant une utilité clinique sans la démontrer [17-20]. La principale limite de ces tests est leur coût élevé et seule leur utilisation dans une population restreinte et ciblée, à un coût réduit, peut être compatible avec un modèle économique favorable [21].

Tableau 1 - Résumé des principales signatures moléculaires commercialisées pour les cancers du sein localisés

Signatures génomiques	Analyse génomique	Intérêts pronostiques et autres	Situation évaluée et recommandations	Essais cliniques prospectifs
Oncotype DX® <i>Genomic Health, Redwood City, États-Unis</i> [13, 31]	Analyse 21 gènes par RT-PCR. Test sur tissu fixé. Analyse centralisée (Californie).	Le RS établit un risque de récurrence métastatique à 10 ans. Il définit 3 groupes de risque : bas (RS < 18), intermédiaire, élevé (RS ≥ 30).	Recommandé par l'ASCO, l'ESMO, Saint Gallen et le NCCN pour l'établissement du pronostic et le choix thérapeutique pour les CS RH+, N- et 1-3N+.	TAILOR X Rxponder [32]
MammaPrint® <i>Agendia, Amsterdam, Pays-Bas</i> [33-35]	Analyse 70 gènes par puce à ADN. Test sur matériel frais, récemment validée sur tissu fixé. Analyse centralisée (Amsterdam).	Distingue 2 catégories de pronostic : bon ou mauvais. Établit un risque de récurrence métastatique à 10 ans.	Reconnu par la FDA, labellisation comme test pronostique pour les patientes < 61 ans ayant un CS stade I/II, < 5 cm, sans atteinte ganglionnaire ou avec atteinte ganglionnaire limitée (1 à 3).	MINDACT [20, 36]
Prosigna™ (PAM50) <i>Nano-string, États-Unis</i> [14, 33]	Analyse l'expression des gènes de la signature PAM50 par la technique nCounter (hybridation d'ARNm sur puce). Analyse décentralisée.	Classe les CS en sous-types moléculaires (luminal A, luminal B, HER2 enrichi et basal) Le score ROR établit un score de rechute métastatique à 10 ans. Il distingue 3 groupes de risque.	Validé pour les patientes ménopausées atteintes d'un CS de stade précoce, RH+, traitées par hormonothérapie seule.	DI
EndoPredict® <i>MyriadGenetics, Cologne, Allemagne</i> [15, 33]	Analyse 11 gènes par RT-PCR. Test sur tissu fixé. Analyse décentralisée.	Le score EPclin prédit le risque de rechute métastatique précoce et tardive et classe les patientes en bas risque ou risque élevé.	Validé comme facteur pronostique chez les patientes ménopausées présentant un CS RH+, HER2- et traitées par CT puis hormonothérapie.	-
PCR-GG® (ex MapQuant®) <i>Genomic Grade Index)</i> <i>Ipsogen, France</i> [37]	Analyse l'expression de 97 gènes par RT-PCR. Test sur tissu fixé. Analyse centralisée.	Il reclasse les tumeurs de grade intermédiaire en bas grade ou haut grade pour les CS qui expriment les RH. Établit la survie sans rechute.	Recommandé par la conférence de Saint Gallen 2009 pour compléter l'évaluation du grade histologique pour les cas équivoques. Tous CS.	ASTER70
Breast Cancer Index® <i>Biotheranostics, SanDiego, États-Unis</i> [38]	Analyse par RT-PCR du ratio HOXB13/IL17BR et du MGI (index de grade tumoral moléculaire) Test sur tissu fixé. Analyse centralisée.	Il prédit le risque de récurrence métastatique précoce (< 5 ans) et tardive (> 5 ans).	Ce test améliore la stratification du risque chez les patientes atteintes d'un CS avec RO+ et sans envahissement ganglionnaire.	-

ASCO, American Society of Clinical Oncology ; CS, cancer du sein ; CT, chimiothérapie ; ESMO, European Society of Medical Oncology ; HER2, Human Epidermal Growth Factor 2 ; FDA, Food and Drug Administration ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; RH, Récepteur aux hormones ; RT-PCR : Reverse transcriptase- Polymerase Chain Reaction ; RS, Recurrence score.

Ces signatures sont désormais remboursées en France, à hauteur de 1 850 €, pour les patientes ayant un CS localisé et pour lequel le bénéfice à réaliser une chimiothérapie n'est pas certain. Ce remboursement est provisoire, pour une durée de 3 ans, et sera validé définitivement à l'issue de cette période probatoire selon les preuves de l'utilité clinique des signatures en situation de pratique réelle. C'est dans cette optique que l'étude OPTIGEN sera initiée en 2017 pour évaluer en France l'utilité des tests génomiques et leur impact en termes de décision thérapeutique chez des patientes ayant un cancer du sein localisé, exprimant les RH, HER2 négatifs avec un doute sur l'indication de chimiothérapie. Dans cet essai, le type de test moléculaire est randomisé (Oncotype DX, Prosigna, Mammaprint, et EndoPredict).

En parallèle de ces tests, d'autres modèles de prédiction se sont développés en utilisant des données clinico-pathologiques facilement accessibles. Adjuvant! OnLine est l'outil de prédiction le plus connu et dispose d'une plateforme web gratuite [22, 23]. Le score IHC4+ est un score simple utilisant la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade, l'expression des RH, HER2, Ki67 et le type d'hormonothérapie [24]. Dans une étude rétrospective, le score IHC4+ reclassait en « bas risque » plus de la moitié des patientes classées par Adjuvant! OnLine dans la catégorie « risque intermédiaire » [24]. De même, dans cette même étude, le score IHC4+ reclassait en « bas risque » ou en « haut risque » plus de la moitié des patientes classées par le NPI dans la catégorie « risque intermédiaire » [24]. Sa valeur pronostique à 10 ans a été validée et elle était au moins aussi performante que le RS pour prédire la récurrence mais sa valeur prédictive de la chimiosensibilité n'a pas été évaluée directement [25]. Même si ces tests sont souvent critiqués du fait de l'utilisation du Ki67 ou du grade histopronostique considérés comme peu reproductibles, ils restent importants dans le contexte économique mondial du fait de leur facilité d'accès.

IV. MODÈLES PRÉDICTIONNELS ET RADIOTHÉRAPIE

Le développement d'outils prédictifs dans le domaine de la radiothérapie a pris du retard par rapport à l'oncologie médicale. Les indications et modalités de la radiothérapie dans le CS sont en routine essentiellement basées sur des critères clinico-pathologiques tels que l'âge, la taille tumorale, sa localisation, l'envahissement ganglionnaire

et le grade tumoral. Du fait de la diminution des indications de curage axillaire, des nomogrammes ont été développés lorsque l'envahissement axillaire résiduel après ganglion sentinelle n'est pas connu avec certitude pour choisir l'extension de l'irradiation ganglionnaire ; de nombreux essais thérapeutiques sont en cours (OPTIMAL, POSNOC, SENOMAC, SINODAR, INSEMA, SOUND... protocoles disponibles sur www.clinicaltrials.gov) [26]. Plus récemment, des efforts ont été faits pour établir des modèles prédictifs permettant de déterminer le risque de récurrence locale et la radiosensibilité tumorale pour pouvoir intégrer la biologie des tumeurs à la stratégie radiothérapeutique. Il a été montré que les CS luminaux étaient plus radiosensibles que CS HER2 enrichis ou *basal-like* [27]. Des signatures moléculaires spécifiques ont également été proposées. Par exemple, le « radiation sensitivity index » (RSI) est une signature transcriptomique spécifique à la radiothérapie [28]. Dans le CS, le RSI, combiné à l'âge et sous-type intrinsèque de CS, identifie des patientes qui auraient un bénéfice moindre à recevoir une radiothérapie (RH négatif/RSI résistant) ou qui nécessiteraient une escalade de doses (Luminal/RSI résistant) [28]. Par ailleurs, pour les CS triple-négatifs, les auteurs rapportaient des sous-groupes ayant un risque de récurrence locale différent (RSI sensible et RSI résistant) pour lesquels une radiothérapie personnalisée pourrait être envisagée. Une autre signature basée sur l'expression de 7 gènes et appelée « *DBCG-radiotherapy profile* » a été mise au point pour prédire le bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie et aboutissant à l'identification d'un sous-groupe à bas risque de récurrence locorégionale pour laquelle la radiothérapie n'apporte pas de bénéfice [27]. D'autres approches utilisant des marqueurs de substitution en immunohistochimie sont en cours d'évaluation. Néanmoins, l'ensemble de ces modèles reste à un stade précoce de développement et de niveau de preuve. D'autres études sont nécessaires pour valider leur utilisation en pratique courante.

Le domaine de la prédiction a également été sollicité pour prédire la survenue de séquelles liées à la radiothérapie. Par exemple, un test prédictif évaluant l'apoptose des lymphocytes T après irradiation a été validé comme biomarqueur de la fibrose mammaire tardive radio-induite après radiothérapie du CS [29]. Ce test repose sur la mise en culture d'un prélèvement de sang total du patient (simple prise de sang sur tube hépariné), avant les traitements. Après 24 h de culture, la moitié de ce prélèvement est soumise à une irradiation de 8 Gy (0 Gy pour les échantillons contrôles) puis l'ensemble est replacé en culture pour 48 h. À l'issue de ces 72 h de culture, les lymphocytes T CD8+ irradiés et non irradiés sont isolés par cytométrie en flux et

comptabilisés. Récemment, en 2015, ceci a été validé par une étude prospective et multicentrique menée par Azria *et al.* en France sur des patientes ayant un CS [29]. Un taux d'apoptose des lymphocytes induite par l'irradiation (TALRI) bas ($< 12\%$) était associé à la survenue de toxicités tardives telles que la fibrose mammaire de grade ≥ 2 avec une excellente valeur prédictive négative (91 %), indépendamment des autres facteurs de risque (tabagisme, hormonothérapie). Ce type de test pourrait avoir une utilité clinique importante. Par exemple, les patients identifiés comme étant à bas risque d'effets secondaires pourraient bénéficier de doses d'irradiation supérieures pour améliorer le contrôle local. Inversement, des patientes ayant un risque élevé de toxicités tardives pourraient recourir à des stratégies thérapeutiques limitant l'usage de la radiothérapie.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les modèles prédictifs sont validés pour l'aide à la décision thérapeutique des CS. Ils permettent une médecine personnalisée ou de précision. Leur implantation en routine reste l'objet de discussions quant à leur validation scientifique, l'impact sur les pratiques, le bénéfice attendu, le ressenti des patientes et leur financement. Néanmoins, leur utilisation se répand dans les pays occidentaux et plus particulièrement en oncologie médicale pour évaluer le bénéfice individuel d'un traitement (chimiothérapie et bientôt hormonothérapie prolongée) et optimiser l'efficacité des thérapeutiques. La diffusion des formes les plus modernes de modèles prédictifs telles que les signatures moléculaires commerciales est actuellement freinée par leur coût. Néanmoins, un nombre non négligeable de ces modèles repose sur des critères clinico-pathologiques accessibles dans la plupart des pays. Grâce à ces modèles, il est également envisageable de développer de nouveaux designs d'essai cliniques. Par exemple, l'effet d'une nouvelle drogue pourrait être comparé avec l'effet attendu d'un régime de référence dont l'efficacité aura été prédite au niveau individuel et non pas au niveau d'une population [30]. Ces outils vont probablement devenir indispensables car de plus en plus de régimes de chimiothérapie sont disponibles et la réalisation de grands essais est de plus en plus lourde et coûteuse.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–92.
- [2] Delaloge S, Saghatchian M, Ghouadni A, Fekih M, André F. Les signatures moléculaires commerciales : quelle utilité clinique ? *Bulletin du Cancer* 2015;102:S102–5.
- [3] Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, *et al.* The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009;11:3–14.
- [4] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–52.
- [5] Agostinho JL, Zhao X, Sun W, Laronga C, Kiluk JV, Chen D-T, *et al.* Prediction of positive margins following breast conserving surgery. *Breast* 2015;24:46–50.
- [6] Barentsz MW, Postma EL, van Dalen T, van den Bosch MA, Miao H, Gobardhan PD, *et al.* Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:106–12.
- [7] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, *et al.* Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *JCO* 2014;32:1507–15.
- [8] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, *et al.* Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27: 2800–8.
- [9] Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpèch Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:113–9.
- [10] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–75.
- [11] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.
- [12] Bonneau C, Bendifallah S, Reyat F, Rossi L, Rouzier R. Association of the number of sentinel lymph nodes harvested with survival in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:52–8.
- [13] Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–26.
- [14] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, *et al.* Molecular

- portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
- [15] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, *et al.* A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012–20.
- [16] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262–72.
- [17] Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, Prindiville S, Cordes R, Soballe PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol* 2009;99:319–23.
- [18] Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, *et al.* Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1671–6.
- [19] Albanell J, Svedman C, Gligorov J, Holt SDH, Bertelli G, Blohmer J-U, *et al.* Pooled analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2016;66:104–13.
- [20] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717–29.
- [21] Bonastre J, Marguet S, Lueza B, Michiels S, Delaloge S, Saghatchian M. Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3513–9.
- [22] Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, *et al.* Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980–91.
- [23] Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, *et al.* Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716–25.
- [24] Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, Turner N, Ferguson T, O'Neill S, *et al.* Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1760–5.
- [25] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, *et al.* Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273–8.
- [26] Jaggi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, *et al.* Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3600–6.
- [27] Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB, *et al.* Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014;53:1337–46.
- [28] Torres-Roca JF, Fulp WJ, Caudell JJ, Servant N, Bollet MA, van de Vijver M, *et al.* Integration of a Radiosensitivity Molecular Signature Into the Assessment of Local Recurrence Risk in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:631–8.
- [29] Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, *et al.* Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine* 2015;2:1965–73.
- [30] Jia Z, Lilly MB, Koziol JA, Chen X, Xia X-Q, Wang Y, *et al.* Generation of “virtual” control groups for single arm prostate cancer adjuvant trials. *PLoS ONE* 2014;9:e85010.
- [31] Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, *et al.* Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2010;11:55–65.
- [32] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;7:347–50.

[33] Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38:834–42.

[34] Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DSA, van Krimpen C, *et al.* Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:483–95.

[35] van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347: 1999–2009.

[36] Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't

Veer L, Rutgers E, TRANSBIG Consortium. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007;1:246–51.

[37] Metzger-Filho O, Catteau A, Michiels S, Buyse M, Ignatiadis M, Saini KS *et al.* Genomic Grade Index (GGI): feasibility in routine practice and impact on treatment decisions in early breast cancer. *PLoS One*. 2013 Aug 19;8(8):e66848.

[38] Sgroi DC, Chapman JA, Badovinac-Crnjevic T, Zarella E, Binns S, Zhang Y *et al.* Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Res*. 2016 Jan 4;18(1):1.

Reconstruction mammaire par lambeau de type DIEP : expérience de l'Institut Curie

C. CAVROT, J.G. FERON, M. DELOMENIE, C. MALHAIRE,
B. COUTURAUD, F. REYAL*
(Paris)

Mots clés : cancer du sein, DIEP, reconstruction

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence en France de 48 763 cas en 2012 [1] et une survie de 89 % à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004 [2]. Si la chirurgie conservatrice, grâce au dépistage précoce et aux techniques d'oncoplastie, occupe une part grandissante, certaines lésions font poser l'indication d'une mastectomie dans 20 % des cas. On observe de plus une augmentation du recours aux mastectomies à visée prophylactique [3]. La reconstruction mammaire (RM) fait partie intégrante du traitement du cancer du sein, comme défini par les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour [4-9].

Institut Curie - Service de chirurgie sénologique, gynécologique et reconstructrice -
26 rue d'Ulm - 75248 Paris cedex 05

* Correspondance : fabien.reyal@curie.fr

La base nationale publique et privée de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) a estimé, durant la période 2005-2009, un nombre annuel de 20 000 mastectomies totales et 9 200 reconstructions du sein. Les techniques de RM ont évolué et de nombreuses études ont permis d'affiner les techniques et les indications [10]. Le taux de complication secondaire aux implants, nécessitant de nombreuses reprises chirurgicales, a ouvert le champ aux lambeaux autologues. Le lambeau DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator Flap*) est un lambeau cutané-graisseux basé sur une perforante de l'artère épigastrique inférieure profonde, n'emportant ni muscle grand droit, ni aponévrose antérieure. Décrit initialement par Koshima et Soeda en 1989 [11] pour couvrir des pertes de substance de la face, du thorax, de l'abdomen ou des membres, Allen *et al.* [12] ont ensuite décrit son utilisation en reconstruction mammaire en 1994. Avec les avantages d'une abdominoplastie et une diminution de la morbidité du site donneur comparé au lambeau TRAM (*Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap*) [13-16], cette technique est reconnue par la HAS et remboursée par l'assurance maladie depuis 2014. Les inconvénients de cette technique sont ses risques d'échec, de nécrose du lambeau et la durée opératoire [17, 18]. Sa réussite repose à la fois sur la maîtrise de la microchirurgie et sur une sélection pertinente des patientes.

DISCUSSION

Grâce au développement des techniques de microchirurgie, les lambeaux perforants autologues sont devenus une technique fiable de RM. Dans notre service, le nombre de cas par an augmentait chaque année : 18 en 2012, 33 en 2013 et 43 en 2014. Sur les 102 215 procédures de RM relevées par la société américaine de chirurgie plastique en 2014 [19], 7,7 % se sont faites par lambeau DIEP, devant les lambeaux du grand dorsal (LGD) (5,4 %) et les lambeaux TRAM (4,8 %).

Les temps opératoires lors de la mise en place de cette technique demeurent conséquents et les complications ne sont pas rares. Dans notre série initiale, le temps opératoire moyen était de 334 minutes [20, 21]. Le taux d'échec de DIEP était de 4,5 %. Ces résultats sont concordants avec ceux de Lantieri *et al.* [18]. Les pertes de lambeaux sont secondaires dans la très grande majorité des cas à une thrombose artérielle ou veineuse. Une technique traumatique ou erreur de suture, une préparation sub-optimale des vaisseaux, l'inadéquation de calibres,

la mauvaise qualité des vaisseaux et la durée d'ischémie sont des facteurs qui peuvent conduire à l'échec d'une anastomose [22]. La perte partielle du lambeau était de 5 %. Ces résultats sont semblables à ceux décrits [18, 23-26]. Aucune éventration pariétale au niveau du site donneur n'a été déplorée. En revanche, des troubles de la cicatrisation ont été observés dans 23 % des cas. Le taux de cyostéatonécroses évolue entre 9 et 17 % [17, 23-25].

CONCLUSION

La reconstruction mammaire par lambeau autologue libre est aujourd'hui une possibilité chirurgicale offerte par de trop rares centres spécialisés en France. Un lambeau DIEP permet d'obtenir un résultat naturel et stable dans le temps, tout en évoluant en harmonie avec le vieillissement et les modifications pondérales de la patiente. Pour maximiser les chances de réussite et limiter les complications telles que les nécroses de lambeau, une bonne sélection des patientes est indispensable. L'angioscanner est une aide précieuse pour la planification du geste opératoire. Mettre en accord les désirs de RM de la femme et les possibilités du chirurgien permet d'augmenter la satisfaction globale des patientes, depuis la chirurgie jusqu'au résultat esthétique final, en toute sécurité. Un panicule adipeux de qualité en accord avec le volume mammaire à reconstruire et un angioscanner avec une cartographie favorable sont des facteurs prédictifs de réussite d'une RM par lambeaux DIEP.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Binder-Foucard F, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Institut de veille

sanitaire. 2013;122.

[2] Épidémiologie : prévalence et survie nationales du cancer du sein. INCa 2013. www.lesdonnees.e-cancer.fr.

[3] Ouldamer L, Body G. Controlateral

- prophylactic mastectomy: On which arguments? *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Aug;41(7-8):419-20.
- [4] Cancer du sein *in situ*. Boulogne-Billancourt. Institut national du cancer. 2009.
- [5] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Institut national du cancer ; 2009 août.
- [6] La reconstruction du sein après un cancer. 2008.
- [7] Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Paul-de-Vence « cancers du sein ». Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.
- [8] Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein. Haute autorité de santé, Institut national du cancer guide affections longues durées. 2010.
- [9] Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canauxiers in situ du sein. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. 2004.
- [10] Moghimi M, Hirbod-Mobarakeh A *et al.* A Scientometric Analysis of 20 Years of Research on Breast Reconstruction Surgery: A Guide for Research Design and Journal Selection. *Arch Plast Surg.* 2013;40(2):109.
- [11] Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg.* 1989 Nov 1;42(6):645-8.
- [12] Deep Inferior Epigastric Perforator Flap for Breast Reconstr... : *Annals of Plastic Surgery* [Internet]. LWW. [cited 2015 Sep 7]. Available from: http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/1994/01000/Deep_Inferior_Epigastric_Perforator_Flap_for.7.aspx
- [13] Knox AD, Van Laeken N *et al.* Comparison of Outcomes Following Autologous Breast Reconstruction using the DIEP and Pedicled TRAM Flap Part 1: A 12 Year Clinical Retrospective Study and Literature Review. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jul;138(1):16-28
- [14] Hernia Repair in Abdominal Flap Breast Reconstruction [Internet]. Medscape. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/847251>
- [15] Egeberg A, Ahm Sørensen J. Comparing the donor-site morbidity using DIEP, SIEA or MS-TRAM flaps for breast reconstructive surgery: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Nov 1;65(11):1474-80.
- [16] Wang X-L, Wang Q-Y. Meta-analysis of the Safety and Factors Contributing to Complications of MS-TRAM, DIEP, and SIEA Flaps for Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2014 Jun 6;38(4):681-91.
- [17] Cubitt J, Tyler M. Breast reconstruction with deep inferior epigastric perforator flaps. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Nov;94(8):552-8.
- [18] Lantieri L, Marchac A *et al.* [Setting of a breast autologous microsurgical reconstructive surgery evolution in 20 years and review of 1138 cases]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2015 Dec;60(6):484-9. [19] www.plasticsurgery.org.
- [20] Molina AR, Nduka C. Correlating the deep inferior epigastric artery branching pattern with type of abdominal free flap performed in a series of 145 breast reconstruction patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Oct;94(7):493-5.
- [21] Otte M, Munder B. [The DIEP Flap as Method of Choice in Breast Reconstruction - Results and Protocol for Successful Reconstruction]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Für Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Für Mikrochir Peripher Nerven Gefäße Organ Ver Dtsch Plast Chir.* 2015 Aug; 47(4):222-7.
- [22] Marre D, Hontanilla B. Increments in ischaemia time induces microvascular complications in the DIEP flap for breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Jan;66(1):80-6.
- [23] Lymperopoulos NS, Graham K. Blood loss and transfusion rates in DIEP flap breast reconstruction. Introducing a new predictor. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Dec 1;66(12):1659-64.
- [24] Santanelli F, Paolini G. Predictive and Protective Factors for Partial Necrosis in DIEP Flap Breast Reconstruction: Does Nulliparity Bias Flap Viability? *Ann Plast Surg.* 2015 Jan;74(1):47-51.
- [25] Wu C, Halvorson EG. Racial Differences in Ischemic Complications of Pedicled Versus Free Abdominal Flaps for Breast Reconstruction: *Ann Plast Surg.* 2014 Jun;72:S172-S175.

La tomosynthèse doit-elle être incluse dans le dépistage et le bilan d'une tumeur du sein ?

J.Y. SÉROR
(Paris)

Mots clés : tomosynthèse, mammographie, dépistage, cancer du sein

La tomosynthèse est une technique récente, qui fait l'objet de très nombreuses publications et de nombreuses interrogations. En pratique sénologique, deux questions sont au centre des discussions. La tomosynthèse a-t-elle un avenir en dépistage organisé ? Quel est l'apport de la tomosynthèse en diagnostic et dans le bilan d'une tumeur du sein ?

Rappel technique

La tomographie permet l'acquisition d'un volume du sein en 3D à partir de coupes fines en 2D. Ces différentes acquisitions sont obtenues avec différents angles d'acquisition sur un sein en compression. Elles

Centre Duroc - 9 ter et 5 boulevard du Montparnasse - 75006 Paris

Correspondance : serorjeanyves@gmail.com

sont ensuite reconstruites en coupes fines par des algorithmes mathématiques. Le volume mammaire est ainsi analysé par défilement de l'ensemble de ces coupes, parallèles au plan du détecteur. Le principal intérêt de cette technique est d'éliminer les superpositions des tissus, éléments qui représentent une limite de la mammographie conventionnelle. Cet examen permet un diagnostic plus précis et une détection des lésions plus précoce des anomalies. Elle permet de mieux caractériser les zones douteuses, en particulier les images subtiles de masses et de ruptures architecturales. La visualisation plus fine et détaillée des contours et des limites des anomalies obtenues par la tomosynthèse limite aussi les faux positifs, en éliminant facilement certaines « fausses images » telles qu'une image de convergence créée par la superposition des tissus, et permet de confirmer de façon contemporaine la bénignité de l'image sans examen complémentaire.

Actuellement l'utilisation de cette technique et les résultats des publications sont basées sur l'utilisation combinée de la mammographie 2D et des acquisitions de tomosynthèse en 3D. Dans cette situation, il existe une élévation de la dose délivrée de rayons X, qui reste un facteur limitant à l'utilisation de cette technique en dépistage individuel et organisé. Les doses de rayons X délivrées en combinant mammographie 2D et tomosynthèse représentent environ le double de la dose utile en mammographie 2D. Récemment un rapport de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) [1] sur la tomosynthèse a rappelé l'importance de la dose supplémentaire en cas de dépistage organisé mais également en situation de diagnostic. Il est à noter que cette haute dose ne dépasse pas la limite établie par les États-Unis dans *Mammography Quality Standards Act* pour l'examen de mammographie de dépistage [2, 3]. La tomosynthèse synthétique en 2D, obtenue par reconstructions à partir des acquisitions en 3D uniquement, permet d'éviter l'utilisation conjointe d'une mammographie 2D et de diminuer la dose délivrée. Si cette dose finale reste acceptable en raison du bénéfice-risque favorable pour le diagnostic et le bilan d'une anomalie, est-elle acceptable dans le cadre du dépistage organisé ?

I. TOMOSYNTHÈSE ET DÉPISTAGE ORGANISÉ

La mammographie 2D est le principal outil de dépistage du cancer du sein, et sa sensibilité imparfaite de 75 % à 80 % baisse avec l'augmentation de la densité des seins. La technique de mammographie

avec tomosynthèse n'est pas validée en dépistage en France (aux États-Unis, approbation *Food and Drug Administration* (FDA) [4] pour l'utilisation en clinique pour le diagnostic et le dépistage des cancers du sein ; février 2011). De nombreuses publications confirment l'intérêt de la tomosynthèse associée à la mammographie 2D par rapport à la mammographie en 2D pour le dépistage du cancer du sein en termes de **détection de cancer du sein et de taux de rappel** quel que soit l'âge des patientes ou la densité mammaire (amélioration de la sensibilité entre 10 et 20 %). La principale limite pour le dépistage organisé en France est l'irradiation supplémentaire de la tomosynthèse combinée à la mammographie 2D. En France la tomosynthèse est utilisée en dépistage individuel mais n'est pas validée pour le dépistage organisé avec comme dilemme : ne pas inclure la tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein expose-t-il les femmes à une perte de chance diagnostique ? Quel serait le risque lié à la dose de rayons X supplémentaire à celle délivrée au cours de la mammographie 2D ?

Les premières études cliniques sur la tomosynthèse en diagnostic, en complément de la mammographie 2D, datent de 2009-2010. Les premières publications concernant la tomosynthèse et le dépistage sont apparues en 2012-2013 [5, 6]. Rafferty *et al.* dans une étude multicentrique avec 27 radiologues (n = 1 192) a montré l'intérêt de la tomosynthèse associée à la mammographie 2D par rapport à la mammographie 2D seule. Cette technique améliore la **détection des cancers du sein** en particulier les lésions invasives avec une **diminution du taux de rappel**.

Plusieurs études prospectives comparant 2D + 3D *versus* 2D ont été publiées : l'étude norvégienne Oslo [7, 8] (n = 12 631) et l'étude italienne STORM [9] (n = 7 292), et deux études rétrospectives et observationnelles américaines YALE (n = 13 158) [10] et TOPS (n = 23 335) [3].

- Pour les deux premières études, statistiquement les plus solides, la supériorité de la combinaison 2D + 3D par rapport à la 2D seule en termes de détection est prouvée (Oslo + 27 % et STORM + 43 % de cancers supplémentaires diagnostiqués). De plus l'étude d'Oslo a montré que les cancers supplémentaires détectés étaient des cancers invasifs dans 40 % des cas (6,1/1 000 cancers [77 cancers] détectés en 2D seule et 8/1 000 cancers [101 cancers] en mammographie 2D combinée à la mammographie 3D. Cette étude a également montré l'absence de lésions intra-canales supplémentaires, argument important concernant le risque de sur-diagnostic de la tomosynthèse en dépistage organisé.

- Le taux de rappel est lié à la spécificité du diagnostic. Toutes les études ont retrouvé une réduction du taux de rappel 2D + 3D *versus* 2D avec des taux variant de 15 % à 37 %. Ces résultats sur la réduction du taux de détection ou le taux de de rappel ont été retrouvés quel que soit l'âge des patientes et quelle que soit la densité mais particulièrement pour les seins denses masquants.
- Concernant la dose délivrée, les études confirment le supplément de dose (environ le double) dans la version combinée 3D + 2D *versus* la mammographie 2D seule, la dose de rayons X délivrée étant supérieure aux recommandations européennes du contrôle qualité [11].
- L'impact de la tomosynthèse sur les cancers de l'intervalle est une étape essentielle. Une étude portant sur 23 958 femmes suivies sur 4 ans [12] montre la diminution du taux de rappel qui persistait lors des vagues successives du dépistage mais également une diminution du taux du cancer de l'intervalle de 0,7/1 000 en 2D à 0,5/1 000 avec l'utilisation de la 3D.
- Deux questions restent en suspens, l'impact de l'utilisation de la tomosynthèse sur la mortalité, élément qu'aucune étude n'avait pris en compte comme critère d'évaluation et la question de la seconde lecture.
- À la lumière de tous ces résultats, l'irradiation reste le principal frein à l'utilisation de la tomosynthèse en dépistage organisé. La technologie de la tomosynthèse 2D synthétique, moins irradiante, apporte une réponse à ce problème. L'étude Oslo [13] a souligné l'intérêt de l'association 2D synthétique + 3D par rapport à 2D + 3D avec une réduction de dose moyenne de 45 % (1,95 mGy *versus* 3,53 mGy) pour une efficacité diagnostique équivalente. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude anglaise TOMMY [14] : intérêt de la 2D synthétique + 3D, avec une réduction de l'irradiation, une sensibilité équivalente à celle de la 2D seule ou la 2D + 3D et une amélioration de la spécificité par rapport à la mammographie 2D seule (71 %, *versus* 58 %) mais également par rapport à la 2D + 3D (> 69 %). Si ces résultats se confirment, cette évolution sera essentielle pour l'avenir de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

Tomosynthèse et diagnostic

Actuellement, l'utilisation de la tomosynthèse se fait en deuxième intention en complément de la mammographie 2D. Après la détection d'une anomalie, il est recommandé de compléter le bilan en effectuant des examens complémentaires (clichés en compression localisée, une échographie mammaire voire parfois une IRM ou une biopsie.) Quel est l'apport de la tomosynthèse dans ces situations ? Zuley *et al.* [15] ont démontré l'intérêt de la tomosynthèse par rapport aux clichés localisés dans l'évaluations des masses, désorganisations architecturales et asymétrie de densité à l'exception des micro-calcifications : 217 anomalies (1/3 cancers et 2/3 bénins), réduction du taux de faux positifs des lésions BI-RADS 3 de 85 % à 74 % et de 57 à 48 % pour les lésions BI-RADS 4 et 5. Ainsi la tomosynthèse améliore la caractérisation des anomalies et la spécificité des anomalies avec une amélioration du classement BI-RADS [16]. En cas de BI-RADS 0 (étude complémentaire nécessaire), la tomosynthèse peut remplacer les clichés en compression en particulier pour l'exploration des asymétries de densité et asymétries [17] focales et diminuer les clichés additionnels sans modifier la valeur prédictive positive de la biopsie et le taux de détection du cancer [18]. Dans le cadre du dépistage organisé la tomosynthèse permettra de limiter les bilans diagnostiques immédiats (BDI). Pour le diagnostic des microcalcifications, actuellement l'intérêt de la tomosynthèse est variable selon les publications [19-21] mais la spécificité reste plus faible ou égale mais pas supérieure à celle de la mammographie 2D avec clichés en agrandissement. Ces résultats pourraient évoluer dans le temps avec les améliorations techniques. Enfin, grâce à l'analyse des coupes multiplanaires, elle permet en cas d'anomalie visible sur une seule incidence en 2D de la repérer et la localiser dans les 2 plans de l'espace. Cette procédure est très utile pour guider l'échographie mammaire complémentaire mais également pour le repérage des anomalies, en particulier les microcalcifications avant biopsie.

Ainsi dans la pratique quotidienne, la tomosynthèse combinée à la mammographie 2D permet un diagnostic et une caractérisation précise des anomalies. Par son analyse précise des superpositions, elle confirme ou infirme une anomalie et dans ce dernier cas permet de rassurer dans le même temps la patiente et d'éviter des explorations complémentaires différées.

II. TOMOSYNTHÈSE ET BILAN DE CANCER DU SEIN

Après découverte d'un cancer du sein, l'imagerie apporte des renseignements essentiels pour la prise en charge thérapeutique : la taille, le nombre de tumeurs dans le sein et l'évaluation du sein controlatéral. Quel est l'apport de la tomosynthèse à ces questions et quelle est sa place par rapport aux autres techniques en particulier l'IRM mammaire ? Dans le cas d'une mammographie suspecte, BI-RADS 4 et 5, même lorsque les lésions sont visibles en 2D, l'analyse par tomosynthèse, en particulier pour les seins denses, permet potentiellement de détecter des lésions supplémentaires, de donner une meilleure visibilité des limites radiologiques et une détermination plus précise de la taille réelle de la lésion. Concernant la multifocalité il n'y a pas d'étude publiée sur l'intérêt de la tomosynthèse. En France l'étude multicentrique TOMODIAG (promoteur CHU Montpellier) permettra d'évaluer les performances diagnostiques de la tomosynthèse dans la caractérisation des lésions mammaires et le bilan d'extension du cancer du sein.

Grâce à la meilleure visibilité des contours, et une meilleure caractérisation des lésions suspectes, la tomosynthèse permet de classer plus de cancers en BI-RADS 5 sans diminution de la sensibilité ni de spécificité ($p < 01$) [15].

Les études précédemment citées ont montré l'intérêt de la tomosynthèse dans la détection précoce des cancers du sein en particulier les cancers invasifs (+ 40 % dans l'étude d'Oslo). Les cancers invasifs supplémentaires détectés sont de meilleur pronostic, majoritairement des grades 1 et 2 avec envahissement ganglionnaire moindre [8].

L'évaluation de la taille d'une lésion avant chirurgie est une étape essentielle pour la qualité d'exérèse et le *staging* de la lésion. Grâce à une approche morphologique plus précise que la mammographie conventionnelle [22-23] cette technique permet une évaluation plus précise de la taille radiologique [24], équivalente à celle de l'échographie [25] (étude des bords, des contours et étendue des spicules) [26].

CONCLUSION

Actuellement l'intérêt de la technique de tomosynthèse est très largement confirmé pour une utilisation diagnostique et dans le cadre du dépistage.

En diagnostic, la tomosynthèse est un examen de deuxième intention en complément de la mammographie 2D après découverte d'une anomalie. Elle permet une meilleure caractérisation des lésions, parfois d'infirmier l'existence d'une anomalie, et d'éviter le recours à des techniques plus lourdes et différées comme l'IRM ou les biopsies. Elle permet également une meilleure classification BI-RADS des lésions bénignes ou malignes. La supériorité de la tomosynthèse par rapport à la mammographie 2D est d'autant plus marquée que les seins sont denses (BI-RADS C et D). L'apport de la tomosynthèse dans le bilan d'une lésion du sein est très important au quotidien pour les médecins en améliorant la confiance du radiologue pour le diagnostic et pour les patientes en évitant les angoisses générées par les explorations complémentaires immédiates ou différées

Pour le dépistage organisé, toutes les publications soulignent l'impact positif de cette technique sur la détection des cancers, des cancers invasifs, la diminution du taux de rappel et plus récemment la diminution des cancers de l'intervalle. La principale limite est l'irradiation supplémentaire dans son utilisation combinée avec la mammographie 2D. Cette question est essentielle et devrait être rapidement réglée avec la diffusion prochaine au niveau européen des règles de contrôle qualité des appareils de tomosynthèse. Le développement de la tomosynthèse synthétique, en limitant l'irradiation à celle d'une mammographie 2D, représente un réel progrès pour l'utilisation de la tomosynthèse en dépistage. En cas d'anomalie détectée en tomosynthèse seule sans traduction échographique il est possible de réaliser des macrobiopsies guidées par tomosynthèse [27].

Enfin concernant la question de l'accessibilité des patientes à cette technologie sur le territoire, le prix d'acquisition de ce matériel reste également un frein réel en absence de cotation spécifique alors qu'une étude canadienne a montré au final les économies générées par la tomosynthèse dans le cadre du dépistage organisé [28].

Ainsi tous les indicateurs plaident pour une intégration rapide de la tomosynthèse au dépistage organisé.

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] IRSN. La tomosynthèse. Rapport d'étude bibliographique PRP-HOM n°2015-00008.
- [2] Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson AN, Miglioretti DL, *et al.* Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology* 2015;274(3):772-80.
- [3] Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013 Jun;200(6):1401-8.
- [4] F.D.A. Hologic Receives Approval for a New Low-dose 3D Mammography (Breast Tomosynthesis) Solution for Breast Cancer Screening [on-line] (2013). <http://www.multivu.com/mnr/60258-hologic-receives-fda-approval-c-view-software-3d-mammography-solution>
- [5] Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, Niklason LT. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013 Jan; 266(1):104-13.
- [6] Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, *et al.* A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol* 2012 Oct;67(10):976-81.
- [7] Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Jahr G, Jepsen IN, Krager M. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012 Jun 1;53(5):524-9.
- [8] Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013 Apr;267(1):47-56.
- [9] Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013 Jun;14(7):583-9.
- [10] Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013 Dec;269(3):694-700.
- [11] European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. EUREF Fourth edition - Supplements 2013.
- [12] McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol* 2016 Jun 1;2(6):737-43.
- [13] Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, *et al.* Two-view tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014 Jan 24;131391.
- [14] Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG *et al.* The TOMMY Trial : a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme – a multicentre

retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with mammography alone. *Health Technol Assess* 2015;19(4):1-136.

[15] Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, Rathfon GY, Lu AH, Gur D. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* 2013 Jan;266(1):89-95.

[16] Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P *et al.* Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings *Eur Radiol* 2008 Dec;18(12):2817-25.

[17] Durand M, Haas B, Yao X *et al.* Early clinical experience with digital tomosynthesis for screening mammography. *Radiology* 2015;274(1):85-92.

[18] Lourenco A., Barry-Brooks M, Baird G *et al.* Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2015;274(2):337-42.

[19] Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, Perrin R, Chough DM, Shah R, Gur D. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Feb; 196(2):320-4. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):743. PubMed PMID: 21257882.

[20] Tagliafico A, Mariscotti G, Duranod M *et al.* Characterization of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcifications clusters? Results of a multicentre study. *Eur Radiol* 2015;25:9-14.

[21] Kopans D, Gavenonis S, Halpern E,

Moore R. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. *Breast J* 2011 Nov-Dec;17(6):638-44.

[22] Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A *et al.* Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: per lesion analysis. *Eur Radiol* 2013;23:2087-94.

[23] Seo N, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Kim H, Moon JH, Gong G, Ahn SH, Son BH. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography: comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta Radiol* 2014 Jul;55(6):661-7.

[24] Föörnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, Andersson I. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2010 Apr;51(3):240-7.

[25] Föörnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, Andersson I. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol*. 2010 Apr;51(3):240-7.

[26] Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama S *et al.* Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot view for mass characterization. *Radiology* 2012 Jan;262(1):61-8.

[27] Viala J, Gignier P, Perret B, Hovasse C, Hovasse D, Chancelier-Galan MD, Bornet G, Hamrouni A, Lasry JL, Convard JP. Stereotactic vacuum-assisted biopsies on a digital breast 3D-tomosynthesis system. *Breast J* 2013 Jan-Feb; 19(1):4-9.

[28] Foerster V. Tomosynthesis (3D Mammography) for Breast Cancer Screening [Issues in emerging health technologies, Issue 135]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

Mastectomie en situation métastatique

E. BARRANGER*, M. DEJODE, Y. DELPECH
(Nice)

Mots clés : cancer du sein, métastases, mastectomie, survie

Trois à 10 % des patientes présentant un cancer du sein ont une maladie métastatique lors du diagnostic initial [1]. Le cancer du sein métastatique reste considéré aujourd'hui comme une maladie non curable mais traitable [2]. La prise en charge à ce stade repose sur un traitement systémique, les objectifs étant d'augmenter la durée de vie sans préjudice sur la qualité de vie.

D'un point de vue chirurgical, une majorité des patientes présentent une tumeur du sein accessible à un traitement chirurgical locorégional dont le bénéfice est controversé. Il est parfois proposé, soit à titre palliatif afin de prévenir la survenue de complications locales

Centre de lutte contre le cancer Antoine Lacassagne -
Pôle de chirurgie oncogynécologique et sénologique -
33 avenue de Valombrose - 06189 Nice cedex 2

* Correspondance : emmanuel.barranger@nice.unicancer.fr

(ulcérations, hémorragies), soit après une réponse objective significative du traitement systémique sur les métastases à distance.

Les traitements locorégionaux ne doivent pas être exclus de la prise en charge du cancer du sein métastatique car ils pourraient dans certains cas contribuer à l'amélioration du pronostic [3].

Il existe un certain nombre d'arguments en défaveur de la chirurgie locorégionale. Certains travaux ont montré que la tumeur mammaire primitive libérait des inhibiteurs des facteurs de croissance ou pro-angiogéniques, ce qui suggérerait que l'ablation de la tumeur primitive pourrait accélérer l'évolution de la maladie à distance [4]. Pour d'autres, les facteurs de croissance associés à la cicatrisation postopératoire et au stress de l'anesthésie pourraient également stimuler les localisations métastatiques [5, 6]. De plus, pour d'autres, la chirurgie pourrait entraîner des retards dans l'administration de traitements systémiques.

Peu d'études ont évalué l'intérêt de la résection d'une tumeur primitive mammaire en cas de maladie métastatique. Il s'agissait exclusivement d'études rétrospectives avec des effectifs variables, reprenant soit des populations monocentriques institutionnelles soit des données épidémiologiques plus importantes.

Les études monocentriques présentaient l'avantage de comporter un nombre important de renseignements cliniques, mais souffraient d'un manque de puissance par manque de patientes. À l'inverse, les études réalisées à partir de grosses bases de données rapportaient des effectifs très importants mais étaient imprécises pour les caractéristiques des patientes sélectionnées, limitant ainsi les interprétations et les conclusions.

La question cruciale est de savoir si un bénéfice pour la survie est possible avant de proposer une chirurgie locale à une patiente présentant une maladie métastatique dite « incurable ». Dans la littérature, les médianes de survie globale en phase métastatique oscillaient entre 18 et 24 mois dépendant principalement de la localisation de la récurrence métastatique. Ainsi, en cas de métastases viscérales la survie était de l'ordre de 6 mois, en cas de métastases ganglionnaires la survie était de 18 mois, et en cas de métastases osseuses environ 3-4 ans.

La première étude publiée en 2002 par Khan *et al.* a été réalisée à partir de l'analyse rétrospective des données provenant de la *National cancer Database (NCDB) of the American College of Surgeon*. Seize mille vingt-trois patientes atteintes d'un cancer du sein stade IV entre 1990 et 1993 ont été identifiées [7, 16]. La survie globale à 3 ans était de 24,9 % pour l'ensemble des patientes. Les moyennes de survie enregistrées

étaient de 31,9 mois dans le groupe mastectomie, 26,9 % dans le groupe chirurgie conservatrice, et 19,3 % dans le groupe sans chirurgie. Les survies à 3 ans étaient respectivement de 31,8 %, 27,7 % et 17,3 %. Les auteurs concluaient que la résection du site primaire apportait significativement un bénéfice de survie indépendant. Les autres facteurs indépendants corrélés au pronostic étaient le nombre de sites métastatiques, la localisation du site métastatique ainsi que l'extension de résection de la tumeur primitive. Rapiti *et al.* rapportaient 50 % de réduction de mortalité liée au cancer chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie [8]. Cet effet était limité aux patientes qui avaient des berges de résection *in sano* et était encore plus marqué chez les patientes qui ne présentaient que des métastases osseuses isolées. La revue de la SEER par Gnerlich *et al.* montrait également une survie médiane plus longue chez les patientes ayant été opérées de leur tumeur du sein [9]. De même, Blanchard *et al.* enregistraient une médiane de survie à 27,1 mois dans le groupe chirurgie contre 16,8 mois dans le groupe sans chirurgie ($p < 0,0001$) [10]. Pour McGuire *et al.*, dans leur revue monocentrique il existait un taux de survie global à 33 % dans le groupe chirurgie contre 20 % dans le groupe sans chirurgie ($p = 0,0012$) [13]. Babiera *et al.* et Neuman *et al.* rapportaient également une tendance en faveur de la chirurgie mais qui n'était pas significative [11, 12].

L'évolution de la prise en charge chirurgicale actuelle du cancer du sein localisé est paradoxale puisqu'elle tend vers une désescalade chirurgicale axillaire, grâce à l'introduction de la procédure du ganglion sentinelle au début des années 2000, et vers une augmentation de la chirurgie radicale mammaire depuis le développement des IRM mammaires, des tests génétiques et dans certains pays une demande plus importante des patientes pour ce type de chirurgie aussi bien thérapeutique que prophylactique.

Pour ce qui est du cancer du sein métastatique, la majorité des patientes incluses dans les séries rétrospectives ont le plus souvent bénéficié d'une mastectomie. Les proportions variaient selon les études de 40 à 70 % pour une mastectomie totale contre 22 à 59 % pour les mastectomies partielles. Le résultat le plus significatif provenait de la revue des données de la NCDB qui montrait des moyennes de survie de 31,9 mois dans le groupe mastectomie totale contre 26,9 mois dans le groupe mastectomie partielle, avec des survies moyennes à 3 ans de 31,8 contre 27,7 % [7]. Cependant, après stratification des résultats en fonction des berges chirurgicales, les données de survie étaient les mêmes dans les deux groupes.

McGuire *et al.* rapportaient 37 % de survie globale après mastectomie contre 20 % en cas de traitement conservateur ($p = 0,027$) [13]. Bien que 34 % des patientes dans le groupe mastectomie avaient de la chimiothérapie préopératoire, contre 15 % dans le groupe avec conservation mammaire, il n'y avait pas de différence significative selon les sites de métastases, les récepteurs hormonaux, le nombre de métastases, le taux de radiothérapie, le taux d'hormonothérapie.

Les autres études ont rapporté un taux plus important de mastectomie sans pour autant comparer les mastectomies totales *versus* mastectomies partielles.

Lorsqu'il est décidé de réaliser une exérèse chirurgicale de la tumeur primaire en phase métastatique, une des questions importantes est de savoir quand réaliser cette intervention. La plupart des études rapportaient un traitement chirurgical chez des patientes ayant déjà reçu une première ligne de chimiothérapie. Cette séquence a par ailleurs soulevé une certaine critique au sujet de la validité des bénéfices observés de la chirurgie, car les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge locorégionale étaient celles qui avaient présenté une bonne réponse à la chimiothérapie.

Rao *et al.* dans une étude monocentrique concluaient que la chirurgie était associée à une amélioration de la survie sans progression métastatique lorsque la chirurgie était réalisée plus de trois mois après le diagnostic [14].

Barbiera *et al.* ont également rapporté que les patientes opérées avaient tendance à recevoir plus souvent une chimiothérapie en première ligne thérapeutique [11]. Neuman *et al.* observaient un délai médian de 8 mois entre le diagnostic et la chirurgie sans pouvoir observer de différence de survie en fonction du temps [12].

Sur le plan rationnel et pratique, le délai entre le diagnostic et la chirurgie permet à l'oncologue d'appréhender la réponse de la maladie au traitement systémique. De plus, ce délai permet de prévenir une chirurgie inutile chez des patientes ayant une maladie avec une cinétique agressive.

Plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours (Tableau I). Deux d'entre eux méritent une analyse particulière. Tout d'abord, l'étude indienne publiée en 2015 par Badwe *et al.* [15] n'a pas montré de bénéfice en survie globale à la chirurgie de la tumeur primitive après obtention d'une bonne réponse à la chimiothérapie. Trois cent cinquante patientes ont été incluses dans l'étude. Le suivi médian était de 23 mois. La survie globale médiane était de 19,2 mois dans le

groupe chirurgie et de 20,5 mois dans le groupe sans chirurgie locorégionale.

Tableau I - Essais prospectifs en cours

Nom de l'essai	Nombre de patientes	Design	Statut	Résultats préliminaires
SUBMIT [17]	516	Phase III. 2 bras : chirurgie d'emblée suivi d'un traitement systémique vs traitement systémique suivi du traitement locorégional	terminé	NA
JCOG1017 [18]	410	Phase III. 2 bras : chirurgie d'emblée suivi d'un traitement systémique vs traitement systémique seul	recrutement	NA
ECOG-E2108 [19]	880	Phase III. 2 bras : traitement systémique vs chirurgie première	recrutement	NA
Tata Memorial Hospital [15]	350	Phase III. 2 bras : traitement locorégional vs pas de traitement locorégional	suivi	Médiane de survie globale : 19,2 mois (traitement local) vs 20,5 (pas de traitement local)
Turkish study [16]	271	Phase III. 2 bras : traitement locorégional (avant la chimiothérapie) vs pas de traitement locorégional	suivi	Taux de survie globale à 5 ans 41,6 % dans le bras chirurgie contre 24,4 % dans le bras sans chirurgie (p = 0,005)

Les analyses de l'étude turque (MF07-01) ont été présentées à l'ASCO en 2016 [16] et ont relancé le débat du bénéfice de la chirurgie locorégionale. Les patientes ont été randomisées entre chimiothérapie (n = 136) et chirurgie locorégionale (n = 138) suivie d'une chimiothérapie. Le traitement locorégional consistait soit en une chirurgie conservatrice ou une mastectomie associée à un curage axillaire si N1 clinique, cytoponction axillaire échoguidée positive ou en cas de biopsie du ganglion sentinelle révélant un ganglion métastatique. Les berges d'exérèses de la tumeur devaient être négatives. Une radiothérapie du sein était réalisée en cas de traitement conservateur du sein. L'âge moyen des patientes était de 52 ans dans le groupe chirurgie et 51,5 ans dans le groupe sans chirurgie. Le suivi médian était de 40,5 mois dans le groupe chirurgie et de 37 mois dans le groupe abstention. Une majorité de patientes avait une tumeur T2 (52 % groupe chirurgie et 42,7 % groupe abstention), un grade III (56 % groupe chirurgie et 59 % groupe abstention). Environ 30,5 % de l'ensemble des patientes exprimaient HER2. La survie globale à 5 ans

était de 41,6 % dans le groupe chirurgie contre 24,4 % dans le groupe traitement systémique exclusif ($p = 0,005$). Le bénéfice de la chirurgie première était surtout marqué chez les patientes exprimant les récepteurs hormonaux, les femmes de moins de 55 ans, HER2- et pour celles ayant une métastase osseuse unique. En revanche, un effet délétère de la chirurgie pour les femmes ayant des métastases multiples a été démontré, lié probablement au délai d'attente allongé pour initier la chimiothérapie (27 jours en moyenne).

CONCLUSION

Il existe un rationnel en faveur de la chirurgie locorégionale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont le pronostic s'est amélioré grâce aux traitements systémiques. Bien qu'avec de nombreux biais et un faible niveau de preuves, certaines études rétrospectives sont en faveur d'un bénéfice de cette chirurgie en termes de survie. Cependant il est encore difficile de sélectionner les patientes susceptibles de bénéficier d'une telle prise en charge. La chirurgie ne doit pas retarder un traitement systémique. Les données des essais randomisés sont contradictoires. À ce jour, la chirurgie locorégionale peut être proposée aux patientes ayant une maladie oligométastatique avant le traitement systémique ou après une bonne réponse à la thérapie initiale. Si une chirurgie est décidée, elle devrait être basée sur les principes de la chirurgie en phase localisée.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

- [1] Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, *et al.* Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004;100(4):715-22.
- [2] Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, *et al.* Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3302-8.
- [3] Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, *et al.* Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1): 7-12.
- [4] Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res* 2004;6(4): R372-4.
- [5] Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989;49(8):1996-2001.
- [6] Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta anaesth Scand* 1992;36(3):201-20.
- [7] Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4): 620-6.
- [8] Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, *et al.* Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743-9.
- [9] Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187-94.
- [10] Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.
- [11] Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, *et al.* Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):776-82.
- [12] Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer* 2010;116(5):1226-33.
- [13] McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg* 2009;198(4):511-5.
- [14] Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK, *et al.* Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(6):1696-702.
- [15] Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mitra I, Gupta S. Locoregional treatment *versus* no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13): 1380-8.
- [16] Soran A Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, *et al.* A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1005).
- [17] Ruiterkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJ, Boven E, van der Sangen MJ, Ernst MF; Dutch Breast Cancer Trialists' Group (BOOG). SUBMIT: Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg* 2012;12:5.
- [18] Shien T, Nakamura K, Shibata T,

Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, Masuda N, Inoue K, Fukuda H, Iwata H. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(10):970-3.

[19] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800?term=surgery+and+breast&recr=Open&rank=11>

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Huitième partie
Pelvipérinéologie



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Comment se comprendre quand on parle de pathologie pelvi-périnéale ?

R. DE TAYRAC*, V. LETOUZEY, B. FATTON
(Nîmes)

Résumé

À l'heure du développement de centres publics et privés de pelvi-périnéologie, spécialisés dans la prise en charge des différents troubles de la statique pelvienne chez la femme (prolapsus génitaux, troubles mictionnels et dysfonctions ano-rectales), il est apparu important de diffuser la mise à jour internationale de la terminologie de ces troubles. Cet article est un condensé des éléments importants de cette nouvelle terminologie parue en 2016.

Mots clés : troubles de la statique pelvienne, prolapsus génital, incontinence urinaire, dysfonction ano-rectale, terminologie

CHU Carémeau - Service de gynécologie-obstétrique - Place du Professeur Debré -
30029 Nîmes cedex 9

* Correspondance : renaud.detayrac@chu-nimes.fr

INTRODUCTION

La validation linguistique en français de la terminologie internationale des troubles de la statique pelvienne a pour principal objectif la diffusion aux gynécologues et uro-gynécologues français ou francophones, afin de pouvoir bien se comprendre quand on parle de symptômes pelvi-périnéaux ou de pathologie pelvi-périnéale. En accord avec les comités de standardisation de l'*International Urogynecological Association* (IUGA) et de l'*International Continence Society* (ICS), cette validation linguistique a été réalisée en respectant les étapes suivantes : traduction du manuscrit en français par un traducteur accrédité indépendant, corrections de la version traduite par un groupe d'experts pluridisciplinaire français, rétro-traduction en anglais par un autre traducteur accrédité indépendant puis validation de la version rétro-traduite par les auteurs de la version originale. Ce travail a été réalisé sous l'égide de la Société internationale francophone d'urodynamique et de pelvi-périnéologie (SIFUD-PP) et a été sponsorisé par les laboratoires Coloplast (Les jardins du golf, 93561 Rosny-sous-Bois).

La terminologie française sur les troubles de la statique pelvienne [1] est en réalité une synthèse des terminologies IUGA/ICS, parues en 2010 [2] puis actualisées en 2016 [3]. Ce texte apporte de vraies nouveautés terminologiques. Par exemple, les fistules urinaires sont désormais classées dans les incontinences urinaires. Par ailleurs, plusieurs lexiques reprenant les principaux termes en français avec leur correspondance en anglais et des définitions courtes sont disponibles en annexe du manuscrit original [1].

I. SYMPTÔMES DES TROUBLES DE LA STATIQUE PELVIENNE

Les symptômes sont exprimés spontanément par la patiente, déduits de l'interrogatoire ou éventuellement décrits par le médecin. Quel que soit le symptôme, l'accent est mis sur la notion fondamentale de « plainte par la patiente ».

I.a. Symptômes d'un prolapsus génito-urinaire

Sont définis la « boule » dans la région vaginale, les pesanteurs ou tiraillements pelviens, les saignements, pertes et infections, les manœuvres digitales, les douleurs lombaires basses et aussi les symptômes de prolapsus urétral et de prolapsus ano-rectal.

I.b. Symptômes urinaires

Symptômes de l'incontinence urinaire (IU)

Les symptômes de l'IU (IU à l'effort (IUE), IU par urgenterie, IU mixte, IU permanente, énurésie) font l'objet de définitions précises. Des nouveautés ont fait leur apparition :

- IU posturale : perte involontaire d'urine associée à un changement de position du corps, par exemple lors du passage de la station assise ou couchée à la station debout, dont se plaint la patiente ;
- IU insensible : incontinence urinaire dont la patiente n'a pas conscience du mode de survenue, et dont elle se plaint ;
- IU per-coïtale : perte involontaire d'urine lors du coït, dont se plaint la patiente. Une définition plus précise distingue la perte d'urine survenant à la pénétration et celle se produisant lors de l'orgasme.

Symptômes liés à la capacité vésicale

La pollakiurie diurne (mictions jugées plus fréquentes que la normale), la nycturie (besoin d'uriner réveillant la patiente une ou plusieurs fois), l'urgenterie (besoin soudain et impérieux d'uriner, difficile à différer), et le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HAV), comprenant des urgences mictionnelles, s'accompagnant habituellement de pollakiurie et de nycturie, avec ou sans IU, en l'absence d'infection urinaire ou d'une autre pathologie avérée, sont redéfinis.

Symptômes sensitifs

Sont définies l'augmentation, la diminution et la disparition du besoin d'uriner.

Symptômes des phases mictionnelle et post-mictionnelle

Sont définis les difficultés à initialiser la miction, la faiblesse du jet, le jet haché, la miction par poussée, le jet en arrosoir, la sensation de

vidange vésicale incomplète, le besoin d'uriner de nouveau immédiatement, les fuites post-mictionnelles (ou gouttes retardataires), la miction par ajustement postural, la miction douloureuse et la rétention urinaire complète.

La dysurie est un terme français qui ne correspond pas au terme anglo-saxon « dysuria » (qui signifie « miction douloureuse »), mais qui définit les difficultés mictionnelles (« *voiding dysfunction* » en anglais) et qui regroupe un ou plusieurs des symptômes suivants : difficulté à initialiser la miction, faiblesse du jet, jet haché, miction par poussée, jet en arrosoir, sensation de vidange vésicale incomplète et/ou miction par ajustement postural.

I.c. Symptômes des troubles fonctionnels ano-rectaux

Sont définis l'incontinence anale, l'incontinence fécale (aux selles solides ou liquides), l'incontinence fécale passive (et les souillures post-défécatoires), l'incontinence fécale coïtale, l'incontinence aux gaz, les impériosités fécales (ou urgences défécatoires), l'incontinence par besoins impérieux d'émission de selles ou de gaz (incontinence anale active), les efforts de poussée défécatoires, la sensation d'exonération incomplète, la diminution de la sensation rectale, les saignements ou glaires, les symptômes de prolapsus rectal interne ou externe et la constipation.

On distingue la constipation de transit (constipation de progression), correspondant à des émissions de selles peu fréquentes (inférieures ou égales à 3 par semaine), et la constipation terminale (ou dyschésie), se définissant par une sensation d'obstacle lors de l'exonération. Les critères de Rome III définissent la constipation fonctionnelle par la présence d'au moins 2 des critères suivants : efforts d'évacuation, selles dures, sensation d'exonération incomplète, sensation de blocage ou d'obstruction ano-rectale, nécessité de manœuvres manuelles pour faciliter la défécation, moins de 3 défécations par semaine.

I.d. Symptômes des troubles de la fonction sexuelle

Sont définis les dyspareunies superficielles (ou dyspareunies d'intromission), les dyspareunies profondes, les obstacles aux rapports sexuels, les pertes ou diminution de la libido et les symptômes de laxité vaginale.

I.e. Douleurs du bas appareil urinaire et/ou autres douleurs pelviennes

Sont définis les douleurs vésicale, urétrale, vulvaire, vaginale, périméale, pelvienne, pelviennes cycliques (menstruelles) et les symptômes de la névralgie pudendale (critères de Nantes : douleur située dans le territoire anatomique du nerf pudental, aggravée en position assise, ne réveillant pas la nuit, sans déficit sensitif objectif et avec un bloc diagnostique du nerf pudental positif).

II. SIGNES DES TROUBLES DE LA STATIQUE PELVIENNE

Les signes sont toute anomalie indicatrice d'une maladie ou d'un problème de santé, décelable à l'examen physique de la patiente.

II.a. Signes d'IU

Toutes les explorations de l'incontinence urinaire sont idéalement effectuées lorsque la vessie de la patiente est pleine sans qu'il y ait inconfort.

- L'IUE est l'observation d'une fuite involontaire d'urine par l'urètre, synchrone avec un effort ou une activité physique ou lors d'éternuements ou de toux.
- L'IU par urgenturie est l'observation d'une fuite involontaire d'urine par l'urètre, suivant le ressenti d'un besoin soudain et impérieux d'uriner, difficile à différer.
- L'IU extra-urétrale est l'observation d'une fuite involontaire d'urine par des voies autres que l'orifice externe de l'urètre, par exemple une fistule.
- L'IUE après réduction d'un prolapsus (IUE masquée) est une IUE observée uniquement après la réduction d'un prolapsus coexistant.

II.b. Signes de prolapsus génito-urinaire

Toutes les explorations pour prolapsus génito-urinaire doivent être effectuées vessie vide (et si possible rectum vide). Il a été démontré

qu'une augmentation du volume vésical limitait le degré de descente de l'organe. L'examen doit être effectué d'abord en position allongée sur le dos, et la patiente doit faire des efforts importants de Valsalva ou de toux. La position retenue pour l'exploration (décubitus latéral gauche, décubitus dorsal ou position debout) est celle qui peut le mieux mettre en évidence le prolapsus. Le degré du prolapsus peut être plus prononcé en fin de journée (après être restée longtemps en position debout) qu'en début de journée. L'hymen reste le point fixe de référence pour la description du prolapsus.

Chaque élément anatomique prolapsé doit être l'objet d'une stadification clinique. La classification de référence est la classification *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q) :

- | | |
|-------------|--|
| Stade (0) | Aucun prolapsus n'est mis en évidence. |
| Stade (I) | Le point le plus distal du prolapsus est à plus de 1 cm au-dessus de l'hymen. |
| Stade (II) | Le point le plus distal du prolapsus se situe entre + 1 cm et - 1 cm de part et d'autre de l'hymen. |
| Stade (III) | Le point le plus distal du prolapsus se situe à plus de 1 cm au-delà de l'hymen, mais l'éversion reste en dessous de la longueur vaginale totale moins 2 cm. |
| Stade (IV) | Éversion complète du vagin ou éversion au-delà de la longueur vaginale totale moins 2 cm. |

Les mesures per-opératoires avec traction peuvent être différentes des mesures préopératoires en poussée, à la fois pour la position du col utérin et des parois du vagin. Les mesures effectuées immédiatement après retrait d'un pessaire ne sont pas fiables car elles sous-estiment le stade du prolapsus.

En pratique clinique quotidienne, il est possible d'utiliser la classification de POP-Q simplifiée, basée sur le POP-Q et comprenant les mêmes stades, mais n'utilisant que 4 points au lieu de 9. Dans cette version de la classification, il n'y a pas de stade 0, qui a été inclus dans le stade 1. Les 4 points utilisés sont :

- paroi vaginale antérieure : point Ba (estimé à environ 3 cm des reliquats hyménéaux) ;
- paroi vaginale postérieure : point Bp (estimé à environ 3 cm des reliquats hyménéaux) ;
- col utérin : point C ;
- dôme vaginal/cul-de-sac vaginal postérieur : point D (remplacé par le point C chez une patiente hystérectomisée).

Les différents types de prolapsus sont :

- prolapsus apical : utérus (hystéroptose), col de l'utérus (trachéloptose) ou dôme du vagin après hystérectomie (colpoptose fundique) ;
- prolapsus du compartiment antérieur (colpocèle antérieure) : cystocèle (médiane et/ou latérale) ou plus rarement élytocèle antérieure ;
- prolapsus du compartiment postérieur (colpocèle postérieure) : rectocèle et/ou élytocèle (ou péritonéocèle), désignant une hernie du péritoine sans préjuger de son contenu (entérocèle si contient de l'intestin grêle, sigmoïdocèle si contient du côlon sigmoïde ou épiploocèle si contient de l'épiploon).

II.c. Autres signes de la région pelvienne

Doivent également être recherchées des anomalies du périnée (périnée descendant ou descendu), de la vulve (kystes, atrophie, lichen scléreux), de l'urètre (prolapsus de la muqueuse urétrale, caroncule (éversion plus limitée de l'urothélium urétral, diverticule) et du vagin (cicatrice, douleur).

Le toucher vaginal associé au palper abdominal à la recherche d'une masse pelvienne ou d'une sensibilité inhabituelle.

L'état fonctionnel des muscles du plancher pelvien est apprécié qualitativement par l'évaluation du tonus de repos et de la force de la contraction volontaire ou réflexe (importante, normale, faible ou absente). Il est souhaitable de documenter les résultats pour chaque côté du plancher pelvien séparément afin de pouvoir mettre en évidence toute lésion unilatérale et toute asymétrie (hyperactivité ou hypoactivité musculaire, déchirure ou désinsertion traumatique postnatale d'un ou des deux faisceaux pubo-rectaux des muscles élévateurs de l'anus (*levator avulsion* en anglais)).

L'examen clinique doit également être complété par un toucher rectal, à la recherche d'une anomalie du tonus et de la force de contraction du sphincter anal et/ou d'une déchirure du sphincter anal externe. Il permet en plus de différencier une rectocèle et une élytocèle en cas de colpocèle postérieure, de vérifier l'absence de fécalome, d'une intussusception, d'une fistule recto-vaginale ou d'une tumeur.

Un examen neurologique périnéal (S2 à S4) pourra être réalisé chez les patientes susceptibles de présenter un dysfonctionnement neurogène du bas appareil urinaire ou du plancher pelvien.

II.d. Explorations para-cliniques

Les modalités de réalisation et les définitions des différents paramètres étudiés pour les explorations suivantes sont rappelées :

- catalogue mictionnel de niveaux 2 et 3 :
- pad test ;
- explorations urodynamiques (débitmétrie libre, mesure du volume résiduel, cystomanométrie de remplissage avec urétromanométrie et cystomanométrie mictionnelle) ;
- imagerie pelvienne (échographie uro-gynécologique, en particulier par voie périnéale avec utilisation de la 3D, écho-endoscopie anale, vidéo-urodynamique, cystographie rétrograde et mictionnelle, défécographie ou colpocystodéfécographie (viscérogramme pelvien), et IRM dynamique).

III. DIAGNOSTICS LES PLUS COURANTS

À l'issue des analyses cliniques et paracliniques, il est nécessaire de corrélérer les symptômes, les signes et toute exploration diagnostique pertinente pour pouvoir poser un diagnostic dans les troubles de la statique pelvienne de la femme.

Les six principaux diagnostics sont :

1. **Incontinence urinaire d'effort urodynamique** = perte involontaire d'urine pendant la cystomanométrie de remplissage, associée à une augmentation de la pression abdominale, en l'absence de contraction détrusorienne.
2. **Hyperactivité détrusorienne** = association d'une hyperactivité vésicale (clinique) et de contractions détrusoriennes involontaires pendant la cystomanométrie de remplissage.
3. **Hypersensibilité vésicale** = symptômes de pollakiurie diurne et de nycturie associés à un volume uriné moyen nettement diminué sur le calendrier mictionnel et des éléments cystomanométriques (B1 précoce, B3 précoce, capacité vésicale

- maximale faible, absence d'augmentation anormale de la pression détrusorienne), en dehors de toute infection urinaire.
4. **Dysfonctions mictionnelles** = miction anormalement lente et/ou incomplète sur deux débimétries. Une étude pression/débit (cystomanométrie permictionnelle) est alors nécessaire pour rechercher la cause (hypoactivité détrusorienne ou obstruction sous-vésicale).
 5. **Prolapsus génito-urinaire** = descente d'un ou de plusieurs des éléments anatomiques suivants : paroi vaginale antérieure (cystocèle médiane, cystocèle latérale ou association des deux), paroi vaginale postérieure (rectocèle, élytrocèle ou association des deux), utérus (col) ou sommet du vagin (voûte vaginale ou cicatrice du fond vaginal) après hystérectomie. La présence de l'un de ces signes doit être corrélée avec les symptômes pertinents d'un prolapsus génito-urinaire.
 6. **Infections urinaires à répétition** = survenue d'au moins trois infections urinaires symptomatiques, diagnostiquées par un médecin, au cours des 12 derniers mois.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné Renaud de Tayrac, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté :

- consultant pour la société Boston Scientific ;
- consultant pour la société Coloplast ;
- obtention d'une bourse de recherche avec la société Aspide Médicale.

Bibliographie

- [1] de Tayrac R, Haylen BT, Deffieux X, Hermieu JF, Wagner L, Amarenco G, Labat JJ, Leroi AM, Billecoq S, Letouzey V, Fattou B. [French translation of "An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction" published in *Int Urogynecol J* 2010;21(1):5-26]. *Prog Urol*. 2016 Mar;26(4):197-225.
- [2] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010 Jan;21(1): 5-26.
- [3] Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, Goldman HB, Huser M, Milani AL, Moran PA, Schaer GN, Withagen MI. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 2016 Apr;27(4): 655-84.

Les explorations préopératoires utiles d'un prolapsus (BUD, IRM dynamique)

A.C. PIZZOFERRATO¹, X. FRITEL² *
(Caen, Poitiers)

Mots clés : prolapsus génital, incontinence urinaire, examen urodynamique, IRM dynamique

INTRODUCTION

Le prolapsus génital est une descente des organes pelviens entraînant une protrusion utéro-vaginale. Sa prévalence varie entre 2,9 et 11,4 % quand on se base sur les symptômes en utilisant un questionnaire [1], ou entre 31,8 et 97,7 % pour les stades 2 ou plus si l'on pratique un examen clinique en utilisant la classification de Baden-Walker [2] ou le *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q) [3]. Si un interrogatoire, associé à un examen clinique, sont indispensables à la

1. CHU de Caen – Service de gynécologie-obstétrique - Avenue de la Côte de Nacre - 14003 Caen
2. Université de Poitiers - Faculté de médecine et pharmacie - CIC1402, CESP
CHU de Poitiers - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 2 rue de la Milétrie - 86000 Poitiers

* Correspondance : xavier.fritel@univ-poitiers.fr

prise en charge thérapeutique [4], certains examens pourraient être utiles pour compléter le bilan clinique. Pour certains praticiens, ces examens complémentaires entrent dans la pratique courante alors que pour d'autres, ils ne sont réalisés que dans les cas les plus complexes.

L'objectif de ce travail est de préciser l'utilité des principaux examens complémentaires utilisés dans le cadre de la prise en charge du prolapsus génital.

I. EXPLORATIONS URODYNAMIQUES

Des symptômes urinaires sont fréquemment rapportés par les patientes présentant un prolapsus génital : des fuites urinaires dans 40 à 50 % des cas, des urgenturies dans 50 % des cas, une pollakiurie diurne dans 30 % des cas, et une dysurie dans 40 % des cas [5]. Ces symptômes ne sont pas spécifiques du prolapsus et il n'est pas toujours possible de les expliquer uniquement par la présence du prolapsus génital. Les explorations urodynamiques pourraient permettre de démasquer une incontinence urinaire d'effort (IUE) occulte, un trouble de la vidange vésicale, ou une hyperactivité du détrusor susceptibles de persister après l'intervention et d'altérer le résultat fonctionnel de la chirurgie.

I.a. Une débitmétrie avant chirurgie du prolapsus permet-elle de prédire ou de prévenir le risque postopératoire de mauvaise vidange vésicale ?

La débitmétrie correspond à l'étude quantitative de la miction. Cet examen non invasif permet d'apprécier le volume mictionnel, le débit urinaire maximal et le résidu postmictionnel.

Les résultats d'examens urodynamiques dans une cohorte de 250 femmes consultant en urogynécologie montrent une diminution du flux urinaire et une augmentation du résidu postmictionnel (RPM) chez les patientes ayant un prolapsus génital de stade 2 ou plus selon la classification de Baden Walker (NP2) [6]. Romanzi *et al.* ont retrouvé un syndrome obstructif chez 4 % des femmes en cas de cystocèle de stade 1 ou 2, et chez 58 % en cas de stade 3 ou 4 (NP2) [7]. Dancz *et al.* ont comparé 47 femmes ayant un syndrome obstructif retrouvé en bilan urodynamique (BUD) à 115 femmes sans syndrome obstructif [8].

Les femmes ayant un syndrome obstructif avaient un point Ba de la classification POP-Q plus bas que les femmes sans syndrome obstructif (NP4). Lazarou *et al.* ont évalué l'effet de la mise en place d'un pessaire chez 34 femmes présentant un prolapsus de l'étage antérieur. Ils ont trouvé que le test au pessaire permettait de faire disparaître la rétention dans 75 % des cas et que la rétention était corrigée par la chirurgie dans 79 % des cas ; ce test avait une sensibilité de 89 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 94 % et une valeur prédictive négative de 67 % pour prédire le risque de rétention postopératoire (NP3) [9]. Pour Romanzi *et al.*, la mise en place d'un pessaire permettait de corriger le syndrome obstructif chez 94 % des femmes ayant une cystocèle de stade 3 ou 4 (NP2) [7]. Gilleran *et al.* ont retrouvé que la mise en place d'un tampon vaginal permettait d'améliorer le syndrome obstructif dans 60 % des cas. La correction du syndrome obstructif était plus fréquente en cas de cystocèle de stade 3 qu'en cas de cystocèle de stade 2 (63 % *versus* 50 %) (NP2) [10]. Araki *et al.* ont retrouvé qu'une faible contractilité préopératoire du détrusor était associée à des troubles de la vidange vésicale postopératoire (NP3) [11].

La prévalence d'un syndrome obstructif en débitmétrie augmente avec le degré du prolapsus génital (NP2). Si la rétention vésicale persiste malgré la pose d'un pessaire, le risque de rétention postopératoire est augmenté (NP3). Cependant, ces données ne permettent pas de préciser s'il est utile de faire une débitmétrie prolapsus refoulé ou un test au pessaire avant l'intervention afin d'identifier ce qui serait le plus à risque de troubles postopératoires persistants de la vidange vésicale.

1.b. Une cystomanométrie avant chirurgie du prolapsus permet-elle de prédire ou de prévenir le risque d'hyperactivité postopératoire ?

La cystomanométrie permet d'étudier le comportement vésical lors de son remplissage par un fluide. Les paramètres analysés sont la sensibilité, la compliance, la capacité vésicale, et la recherche d'une hyperactivité du détrusor. Les symptômes d'hyperactivité vésicale (HAV, urgenturie associée ou non à des fuites, une pollakiurie, ou une nycturie) sont fréquents en cas de prolapsus génital (environ 50 % ou plus), l'hyperactivité du détrusor (HAD, contractions non inhibées du détrusor) est moins fréquente (environ 20 % ou plus) [12].

L'HAD semble plus fréquemment retrouvée en cas de cystocèle importante. Une HAD était retrouvée chez 20 % des femmes avec une

cystocèle de stade 1 ou 2 et chez 52 % des femmes avec une cystocèle de stade 3 ou 4 dans le travail de Romanzi *et al.* (NP2) [7] ; ils ne retrouvaient pas d'amélioration de l'HAD lors de la réintégration du prolapsus à l'aide d'un pessaire, contrairement à d'autres auteurs qui réintégraient le prolapsus à l'aide d'un paquet de compresses (NP2) [10].

Dans environ 2/3 des cas, le bilan urodynamique postopératoire retrouve une résolution de l'HAD après chirurgie (NP3) [13]. Digesu *et al.* ont évalué prospectivement les modifications des symptômes d'HAV et de l'HAD après cure de prolapsus par voie basse. Avant l'intervention, toutes les patientes rapportaient des symptômes d'HAV et 91 % avaient une HAD urodynamique. À un an postopératoire, 41 % avaient des symptômes d'HAV et 34 % présentaient une HAD (NP2) [14]. Dans un autre travail, la suspension du dôme vaginal associée ou non à une prothèse antérieure chez 272 femmes réduisait le taux d'HAD qui passait de 30 % à 19 % (NP2) [15]. Araki *et al.* ont étudié la valeur prédictive de l'examen urodynamique préopératoire chez 87 femmes ayant bénéficié d'une cure de prolapsus voie basse avec prothèse. En préopératoire, 55 % avaient des symptômes d'urgenterie et 30 % des fuites par urgenterie ; en postopératoire, les urgenteries et l'incontinence urinaire sur urgenteries (IUU) étaient résolutive dans 52 % et 69 % des cas, respectivement. L'HAD était retrouvée chez 31 % des femmes ayant des symptômes d'urgenterie et chez 50 % ayant une IUU ; les urgenteries étaient résolutive chez 70 % des patientes sans HAD, mais chez seulement 13 % des patientes ayant une HAD. La présence d'une HAD en préopératoire était, pour les auteurs, un bon prédicteur de la persistance d'urgenteries et d'IUU en postopératoire (NP3) [11]. Aucune de ces études ne s'est intéressée à l'effet de la chirurgie par voie haute sur l'HAV et l'HAD, alors que la promontofixation est considérée actuellement comme le *gold standard* dans la prise en charge du prolapsus génital.

Les symptômes d'HAV sont fréquents en cas de prolapsus génital (NP2). Pour la moitié des patientes présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale, il n'y a pas d'HAD détectée lors de l'examen urodynamique (NP2) [16, 17] ; la chirurgie améliore ces symptômes et réduit l'HAD (NP2). La présence d'une HAD préopératoire augmente le risque de symptômes d'HAV postopératoire (NP3). Comme les résultats de la cystomanométrie ne semblent pas modifier la prise en charge des prolapsus génitaux, il ne semble pas utile de faire une cystomanométrie avant la chirurgie du prolapsus.

I.c. L'examen urodynamique est-il utile pour prédire ou prévenir le risque d'incontinence urinaire d'effort postopératoire ?

On estime globalement qu'entre 10 et 20 % des femmes opérées d'un prolapsus génital sévère (stade 3 ou 4) sont à risque de fuites d'effort après la chirurgie du prolapsus génital [18]. Plusieurs essais randomisés ont montré qu'une chirurgie de l'IUE associée à la chirurgie du prolapsus permettait de réduire le risque d'IUE postopératoire. Dans l'essai randomisé CARE, 322 femmes ont été opérées d'une promontofixation avec ou sans colposuspension de Burch ; 3 mois après la chirurgie, 34 % des femmes dans le groupe Burch et 57 % des femmes dans le groupe contrôle présentaient des symptômes d'IUE (NP1) [19]. À 2 ans, les résultats se maintenaient avec 32 % d'IUE dans le groupe Burch et 45 % dans le groupe contrôle [20] (NP1). Wei *et al.* ont évalué à un an 337 femmes ayant bénéficié d'une cure de prolapsus voie basse avec ou sans bandelette sous-urétrale (BSU) ; ils ont retrouvé un taux d'incontinence urinaire plus faible en cas de cure d'IUE associée à la chirurgie du prolapsus (27 % en cas de BSU *versus* 43 % en l'absence de BSU) [21] (NP1). Cependant, la chirurgie combinée est associée à un taux accru d'effets indésirables et un coût plus élevé (NP1) [22]. Elle augmente aussi le risque d'urgentes *de novo* (NP2) [23].

Il serait utile de pouvoir détecter les femmes ayant un fort risque d'IUE postopératoire et celles à bas risque afin de ne pas traiter en excès les patientes qui n'ont pas besoin d'un geste urinaire.

L'incontinence urinaire d'effort occulte concernerait environ 30 à 68 % des patientes présentant un prolapsus génital [16, 24, 25] (NP2). Lorsque qu'il n'y a pas d'IUE symptomatique ou occulte, le risque de réintervention pour IUE est faible, de l'ordre de 5 % (NP3) [26]. La méthode pour démasquer l'IUE occulte n'est pas standardisée et les résultats variables selon les travaux et la méthode employée [27]. Visco *et al.* ont retrouvé que la réduction manuelle du prolapsus démasquait 16 % d'incontinence, le tampon 20 %, le pessaire 6 %, et le spéculum 30 % (NP2) [28]. Certaines études retrouvent que même en l'absence de cure d'IUE associée au prolapsus chez des femmes incontinentes à l'effort en préopératoire, un certain nombre d'entre elles vont être guéries de leur IUE par la chirurgie du prolapsus. Dans une série prospective de 102 femmes opérées d'un prolapsus par voie basse sans prothèse avec ou sans TVT, Borstad *et al.* retrouvent qu'environ 1/3 des femmes n'ont plus d'IUE après la chirurgie dans le groupe sans TVT (NP2) [29].

La profilométrie urétrale consiste à mesurer la pression urétrale tout au long de l'urètre grâce à un cathéter retiré progressivement depuis la vessie jusqu'au méat urétral. Dans le cadre du prolapsus, il est conseillé de la réaliser à prolapsus réduit. En effet, la réduction du prolapsus entraîne une baisse significative de la pression de clôture maximale de l'urètre (PCMU) [30] (NP2). Une PCMU basse semble être prédictive du risque d'IUE postopératoire. Dans une série prospective de 102 femmes opérées d'un prolapsus par voie basse sans prothèse, les femmes ayant une IUE postopératoire avaient une PCMU plus basse (NP2) [29]. Dans une étude de cohorte rétrospective, une PCMU préopératoire basse est un facteur de risque de réintervention pour IUE après promontofixation isolée (NP3) [31].

L'information de l'existence d'une insuffisance sphinctérienne pourrait guider le choix de la technique opératoire à privilégier en cas de cure d'IUE. Seules les études portant sur la chirurgie de l'IUE isolée ont analysé les résultats de différents types de bandelettes sous-urétrales selon les résultats urodynamiques. La bandelette rétropubienne apparaît plus efficace qu'une bandelette transobturatrice en cas d'insuffisance sphinctérienne (NP1) [32]. D'autres études semblent montrer de bons taux de succès de la voie transobturatrice avec 81 % de guérison en cas de PCMU comprise entre 20 et 30 cm H₂O (NP2) [33]. Plusieurs essais randomisés ont échoué à montrer un intérêt au bilan urodynamique avant chirurgie de l'incontinence urinaire d'effort (NP1) [34-36]. Il n'est pas certain que ces données qui portent sur la chirurgie isolée de l'IUE puissent s'appliquer à la chirurgie combinée du prolapsus et de l'IUE.

La recherche d'une incontinence d'effort occulte et la mesure de la fonction sphinctérienne par la profilométrie sont des moyens qui permettent de prédire le risque d'IUE postopératoire (NP2). Comme la chirurgie isolée peut suffire à corriger l'IUE et que de la chirurgie combinée est associée à un risque accru d'effets indésirables, il n'est pas possible de dire que la profilométrie est utile avant la chirurgie du prolapsus.

Le bilan urodynamique apporte des informations utiles sur le fonctionnement vésico-sphinctérien, mais aucun de ces paramètres ne semble être déterminant dans la prise en charge du prolapsus. Weber et Walters ont comparé les coûts d'une évaluation clinique à une évaluation urodynamique chez des patientes ayant un prolapsus génital et une incontinence urinaire à l'effort. Ils ont montré que l'examen urodynamique n'améliorait pas le taux de succès de la chirurgie et n'était pas rentable par rapport à l'évaluation clinique [37] (NP2).

II. IRM DYNAMIQUE

L'IRM pelvienne offre des informations sur les trois compartiments du pelvis (antérieur, moyen et postérieur) avec une haute résolution ainsi qu'une visualisation directe des muscles et des fascias dans des plans multiples. Elle est bien tolérée et acceptée par les patientes en raison de son caractère non invasif et indolore.

II.a. Quelles lignes de référence utiliser pour classer les prolapsus ?

Plusieurs lignes de référence sont utilisées pour classer un prolapsus génital en IRM (Figure 1). La ligne pubococcygienne (LPC) [38] est la plus couramment utilisée. Elle est tracée du bord inférieur de la symphyse pubienne à la dernière articulation sacrococcygienne visible. La ligne médiopubienne (LMP) est tracée à travers l'axe longitudinal du pubis reliant son point supérieur et inférieur [39] ; la ligne périnéale (LP) correspond à la tangente au bord antérieur de la symphyse pubienne jusqu'à l'extrémité distale du sphincter externe de l'anus [40] et la ligne du hiatus (ligne H) est la tangente horizontale au rebord inférieur du pubis [41].

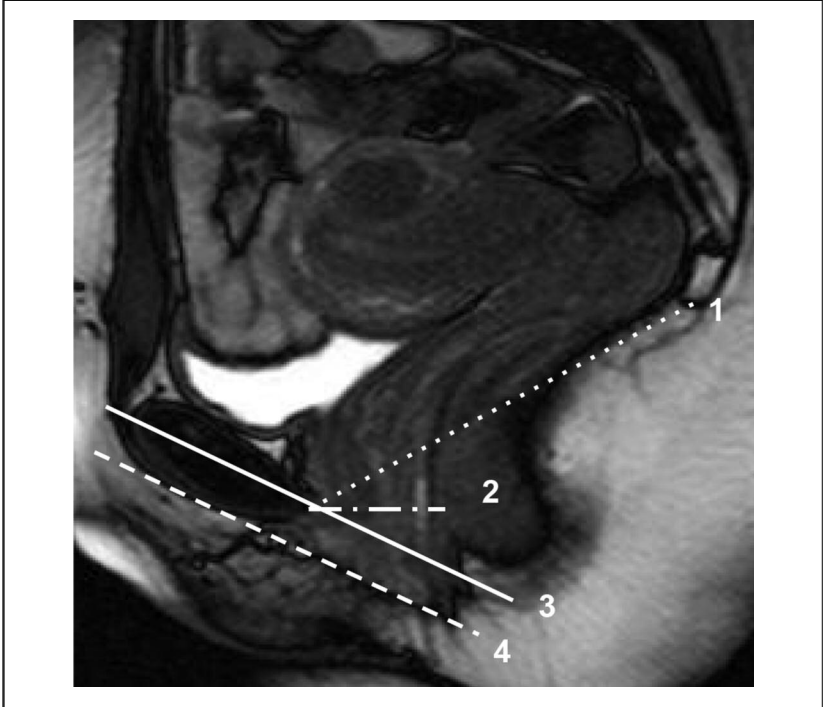
L'étude de la concordance inter-observateurs montre une concordance bonne à excellente pour les compartiments antérieur et médian pour les lignes LPC, LMP, et H. Pour le compartiment postérieur, la concordance semble bonne seulement dans le groupe de femmes ayant un prolapsus [42] (NP3).

II.b. L'IRM dynamique est-elle corrélée à l'examen clinique ?

La concordance des mesures effectuées avec l'IRM avec celles faites en utilisant l'examen clinique semble insuffisante (NP2). Broekhuis *et al.* ont comparé prospectivement les points de la classification POP-Q (cm) aux mesures données par trois différentes lignes (PCL, MPL et H) ; les corrélations étaient bonnes à modérées pour le compartiment antérieur, et modérées à faibles pour les compartiments médian et postérieur [43] (NP2). Lakeman *et al.* ont trouvé une bonne corrélation chez les femmes ayant un prolapsus symptomatique pour tous les compartiments avec au moins une ligne de référence, mais une faible corrélation chez les femmes sans prolapsus. Ils concluent que le

prolapsus doit être décrit en IRM avec plusieurs lignes, et que la valeur clinique ajoutée de l'IRM est discutable [42] (NP3).

Figure 1 - Lignes de référence utilisées pour classer un prolapsus en IRM dynamique



1. Ligne pubococcygienne (Yang, 1991) ; 2. Ligne H (Comiter, 1999) ;
3. Ligne médiopubienne (Singh, 2001) ; 4. Ligne périnéale (Fauconnier, 2008)

II.c. L'IRM dynamique est-elle corrélée aux symptômes ?

Broekhuis *et al.* ont constaté que la corrélation entre les symptômes et l'IRM dynamique était pauvre : le seul symptôme corrélé avec le degré de prolapsus des organes pelviens était la sensation ou la visualisation d'une boule vaginale [44] (NP2). Lakeman *et al.* ont obtenu une corrélation significative entre les symptômes urinaires et les symptômes liés au compartiment moyen dans leur groupe de contrôle.

Dans le groupe des femmes avec prolapsus, la corrélation était forte seulement entre les symptômes du domaine de la douleur et le prolapsus du compartiment postérieur [42] (NP3).

II.d. L'IRM dynamique permet-elle d'améliorer les résultats de la chirurgie ?

Plusieurs auteurs ont trouvé une corrélation entre prolapsus génital et défauts du muscle élévateur de l'anus (MEA) (NP3). De Lancey *et al.* ont retrouvé que les femmes ayant un prolapsus génital avaient plus souvent des défauts du MEA par comparaison aux femmes sans prolapsus : 55 % dans le groupe prolapsus *versus* 16 % dans le groupe contrôle. Ils ont retrouvé des défauts du MEA dans 77 % des cas de prolapsus du compartiment antérieur, dans 80 % des cas de prolapsus du compartiment médian et dans 48 % des cas de prolapsus du compartiment postérieur [45] (NP4). Morgan *et al.* ont évalué les résultats postopératoires de 107 patientes selon la présence ou non de défauts du MEA : ils ont constaté que les femmes avec des défauts majeurs du MEA étaient moins susceptibles d'avoir un bon support du compartiment antérieur par rapport aux femmes sans ou avec un défaut mineur [46] (NP3).

Des études concernant l'impact de l'identification préopératoire des défauts du muscle élévateur de l'anus sur la prise en charge et les résultats chirurgicaux manquent encore.

CONCLUSION

Dans l'état actuel des connaissances, ni le bilan urodynamique, ni l'IRM dynamique ne peuvent se substituer à l'examen clinique pour l'évaluation préopératoire des prolapsus génitaux. En l'absence de symptômes urinaires, les différentes sociétés savantes françaises sont d'accord pour dire que l'examen urodynamique n'est pas utile [4]. La valeur prédictive de ces examens reste modérée ou faible. Il n'existe pas de preuve que ces examens puissent permettre de réduire les risques ou d'améliorer les résultats de la chirurgie, ce qui ne permet pas de conclure sur leur utilité.

Le développement de nouveaux biomarqueurs prédictifs des résultats de la chirurgie du prolapsus ou susceptibles d'améliorer ces résultats serait utile.

Déclaration publique d'intérêt

X. Fritel : au cours des 5 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires pour participer comme modérateur au LUTS Forum (action de formation dans le domaine des troubles urinaires) organisé par le laboratoire Astellas France et pour participer au groupe d'experts sur les bandelettes sous-urétrales, organisé par le laboratoire Boston Scientific.

A.C. Pizzoferrato : au cours des 5 dernières années, l'auteur a été prise en charge par les laboratoires Swing Technologies, Boston Scientific et Ethicon pour l'inscription, les frais de déplacement et les frais d'hébergement afin de participer à des congrès médicaux.

Bibliographie

- [1] Fritel X, Varnoux N, Zins M, Breart G, Ringa V. Symptomatic pelvic organ prolapse at midlife, quality of life, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2009;113:609-16.
- [2] Baden WF, Walker TA. Genesis of the vaginal profile: a correlated classification of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol* 1972; 15:1048-54.
- [3] Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, *et al.* The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-7.
- [4] Le Normand L, Cosson M, Cour F, Deffieux X, Donon L, Ferry P, *et al.* Synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme par l'AFU, le CNGOF, la SIFUD-PP, la SNFCP et la SCGP. *Prog Urol* 2016;26:S1-7.
- [5] Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:723-46.
- [6] Haylen BT, Law MG, Frazer M, Schulz S. Urine flow rates and residual urine volumes in urogynecology patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10:378-83.

- [7] Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999;161:581-6.
- [8] Dancz CE, Ozel B. Is there a pelvic organ prolapse threshold that predicts bladder outflow obstruction? *Int Urogynecology J* 2011; 22:863-8.
- [9] Lazarou G, Scotti RJ, Mikhail MS, Zhou HS, Powers K. Pessary reduction and postoperative cure of retention in women with anterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J* 2004;15:175-8.
- [10] Gilleran JP, Lemack GE, Zimmern PE. Reduction of moderate-to-large cystocele during urodynamic evaluation using a vaginal gauze pack: 8-year experience. *BJU Int* 2006;97:292-5.
- [11] Araki I, Haneda Y, Mikami Y, Takeda M. Incontinence and detrusor dysfunction associated with pelvic organ prolapse: clinical value of preoperative urodynamic evaluation. *Int Urogynecol J* 2009;20:1301-6.
- [12] Donon L, Warembourg S, Lapray J-F, Cortesse A, Hermieu J-F, Fatton B, *et al.* Bilan avant le traitement chirurgical d'un prolapsus génital : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S8-26.
- [13] Nguyen JK, Bhatia NN. Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001;166:2263-6.
- [14] Digesu GA, Salvatore S, Chaliha C, Athanasiou S, Milani R, Khullar V. Do overactive bladder symptoms improve after repair of anterior vaginal wall prolapse? *Int Urogynecol J* 2007;18:1439-43.
- [15] Natale F, La Penna C, Padoa A, Panei M, Cervigni M. High levator myorrhaphy for transvaginal suspension of the vaginal apex: long-term results. *J Urol* 2008;180:2047-52.
- [16] Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol* 1992;79:539-42.
- [17] Digesu GA, Hutchings A, Salvatore S, Selvaggi L, Milani R, Khullar V. Pressure flow study: a useful diagnostic test of female lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2004;23:104-8.
- [18] Haessler AL, Lin LL, Ho MH, Betson LH, Bhatia NN. Reevaluating occult incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:535-40.
- [19] Brubaker L, Cundiff GW, Fine P, Nygaard I, Richter HE, Visco AG, *et al.* Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med* 2006;354:1557-66.
- [20] Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Visco A, Weber AM, Cundiff GW, *et al.* Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2008;112:49-55.
- [21] Wei JT, Nygaard I, Richter HE, Nager CW, Barber MD, Kenton K, *et al.* A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med.* 2012;366: 2358-67.
- [22] Van der Ploeg JM, van der Steen A, Oude Rengerink K, van der Vaart CH, Roovers JP. Prolapse surgery with or without stress incontinence surgery for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2014;121:537-47.
- [23] Liang C-C, Chang Y-L, Chang S-D, Lo T-S, Soong Y-K. Pessary test to predict postoperative urinary incontinence in women undergoing hysterectomy for prolapse. *Obstet Gynecol* 2004;104:795-800.
- [24] Reena C, Kekre AN, Kekre N. Occult stress incontinence in women with pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:31-4.
- [25] Roovers JP, van Laar JO, Loffeld C, Bremer GL, Mol BW, Bongers MY. Does urodynamic investigation improve outcome in patients undergoing prolapse surgery? *Neurourol Urodyn* 2007;26:170-5.
- [26] Kleeman S, Vassallo B, Segal J, Hungler M, Karram M. The ability of history and a negative cough stress test to detect occult stress incontinence in patients undergoing surgical repair of advanced pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2006;17:27-9.
- [27] Cortesse A, Cardot V, Basset V, Le Normand L, Donon L. Traitement de l'incontinence urinaire associée au prolapsus génital : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S89-97.
- [28] Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Cundiff G, Fine P, *et al.* The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J* 2008;19:607-14.

- [29] Borstad E, Abdelnoor M, Staff AC, Kulseng-Hanssen S. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 21:179-86.
- [30] Mueller ER, Kenton K, Mahajan S, FitzGerald MP, Brubaker L. Urodynamic prolapse reduction alters urethral pressure but not filling or pressure flow parameters. *J Urol* 2007;177:600-3.
- [31] Park J, McDermott CD, Terry CL, Bump RC, Woodman PJ, Hale DS. Use of preoperative prolapse reduction stress testing and the risk of a second surgery for urinary symptoms following laparoscopic sacral colpoprolineopexy. *Int Urogynecol J* 2012;23:857-64.
- [32] Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, *et al.* Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1253-61.
- [33] Roumeguère T, Quackels T, Bollens R, de Groote A, Zlotta A, Bossche MV, *et al.* Transobturator vaginal tape (TOT) for female stress incontinence: one year follow-up in 120 patients. *Eur Urol* 2005;48:805-9.
- [34] Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, *et al.* A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med* 2012;366:1987-97.
- [35] Van Leijsen SA, Kluivers KB, Mol BW, Hout Ji, Milani AL, Roovers JP *et al.* Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:999-1008.
- [36] Fritel X. Est-il encore justifié et éthique de réaliser un bilan urodynamique avant la chirurgie de l'incontinence d'effort de la femme ? *Prog Urol* 2015;25:177-9.
- [37] Weber AM, Walters MD. Cost-effectiveness of urodynamic testing before surgery for women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1338-46.
- [38] Yang A, Mostwin JL, Rosenshein NB, Zerhouni EA. Pelvic floor descent in women: dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display. *Radiology* 1991;179:25-33.
- [39] Singh K, Reid WM, Berger LA. Assessment and grading of pelvic organ prolapse by use of dynamic magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:71-7.
- [40] Fauconnier A, Zareski E, Abichedid J, Bader G, Falissard B, Fritel X. Dynamic magnetic resonance imaging for grading pelvic organ prolapse according to the International Continence Society classification: which line should be used? *Neurourol Urodyn* 2008;27:191-7.
- [41] Comiter CV, Vasavada SP, Barbaric ZL, Gousse AE, Raz S. Grading pelvic prolapse and pelvic floor relaxation using dynamic magnetic resonance imaging. *Urology* 1999;54:454-7.
- [42] Lakeman MM, Zijta FM, Peringa J, Nederveen AJ, Stoker J, Roovers JP. Dynamic magnetic resonance imaging to quantify pelvic organ prolapse: reliability of assessment and correlation with clinical findings and pelvic floor symptoms. *Int Urogynecol J* 2012;23:1547-54.
- [43] Broekhuis SR, Kluivers KB, Hendriks JCM, Fütterer JJ, Barentsz JO, Vierhout ME. POP-Q, dynamic MR imaging, and perineal ultrasonography: do they agree in the quantification of female pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J* 2009;20:541-9.
- [44] Broekhuis SR, Fütterer JJ, Hendriks JCM, Barentsz JO, Vierhout ME, Kluivers KB. Symptoms of pelvic floor dysfunction are poorly correlated with findings on clinical examination and dynamic MR imaging of the pelvic floor. *Int Urogynecol J* 2009;20:1169-74.
- [45] DeLancey JOL, Morgan DM, Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, *et al.* Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2007;109:295-302.
- [46] Morgan DM, Larson K, Lewicky-Gaupp C, Fenner DE, DeLancey JOL. Vaginal support as determined by levator ani defect status 6 weeks after primary surgery for pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114:141-4.

Quelle place pour la rééducation pelvipérinéale aujourd'hui en préopératoire pour une chirurgie du prolapsus ?

X. DEFFIEUX
(Clamart)

Résumé

La rééducation périnéale guidée par un thérapeute (exercices de contractions volontaires des muscles du plancher pelvien) est associée à une amélioration des symptômes du prolapsus génital (sensation de « boule à la vulve ») et également à une amélioration du stade de prolapsus pour les femmes ayant un prolapsus de stade 1 ou 2 (NP1). En revanche, le recours à des séances de rééducation ne semble pas associé à une diminution de recours à des thérapeutiques ultérieures (pessaire et chirurgie) à un an de suivi (NP3).

Concernant spécifiquement la rééducation associée à la chirurgie (séances de rééducation périnéale pré- et postopératoires), seuls cinq essais randomisés sont

Hôpital Antoine Béchère - AP-HP - GHU Sud -
Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
157 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart

Correspondance : xavier.deffieux@abc.aphp.fr

disponibles. Leurs résultats sont contradictoires concernant l'efficacité d'une rééducation associée à la chirurgie du prolapsus sur les symptômes urinaires, et la méthodologie de ces essais était très discutable, avec souvent une absence d'évaluation anatomique du prolapsus et surtout une absence de données concernant la chirurgie réalisée. Le principal essai ayant étudié l'intérêt d'une rééducation péri-opératoire, avec une évaluation des symptômes et du stade du prolapsus avant et après la chirurgie, n'a pas observé d'effet bénéfique de ces séances de rééducation péri-opératoires, tant sur les symptômes que sur le stade du prolapsus, à 2 ans de suivi (NP2).

En conclusion, si l'on peut recommander la prescription de séances de rééducation périnéale guidées par un thérapeute pour la prise en charge d'un prolapsus de stade 1 ou 2, la rééducation péri-opératoire (associée à la chirurgie avec une séance avant et 4 à 5 séances après la chirurgie) n'a pas montré d'efficacité supérieure à la chirurgie isolée du prolapsus.

Mots clés : rééducation, prolapsus, pelvic floor muscle training, pelvic organ prolapse

INTRODUCTION

L'apport d'une rééducation périnéale préalable à une chirurgie a été évalué dans le prolapsus génital mais également dans le cadre de la chirurgie de l'incontinence urinaire à l'effort (IUE) de la femme (bandelette sous-urétrales [BSU]) et la prostatectomie radicale qui est un facteur majeur d'incontinence urinaire chez l'homme. Dans le cadre de l'IUE, la rééducation périnéale a une efficacité significativement plus faible que la chirurgie (amélioration rapportée dans 90 % des cas un an après BSU, *versus* 64 % après rééducation, et guérison objectivée dans 76 % des cas après BSU, *versus* dans 58 % des cas après rééducation) [1]. La population incluse dans cet essai correspondait à des indications classiques (IUE pure ou prédominant à l'effort, âge de 35 à 80 ans, incontinence urinaire modérée à sévère). Une analyse en sous-groupe a montré que les femmes qui avaient secondairement dû

recourir à une chirurgie après échec de rééducation avaient des taux de succès (objectif et subjectif) identiques à celles qui avaient eu une chirurgie par BSU d'emblée. Cette étude peut donc être interprétée ainsi : i) il est logique de prescrire une rééducation première puisqu'un certain nombre de femmes n'auront pas à recourir à une chirurgie (51 % des femmes du groupe « rééducation » n'ont pas demandé de chirurgie à un an de suivi) ; ii) toutefois, la réalisation d'une rééducation préalable à la chirurgie n'améliore pas les résultats de la chirurgie par BSU. Le facteur significativement associé à un recours secondaire plus fréquent à la chirurgie était l'âge inférieur à 55 ans [2]. Dans le cadre de la prostatectomie radicale, un essai a comparé une rééducation postopératoire *versus* une rééducation pré- et postopératoire [3]. Les auteurs n'ont pas observé de différence en termes d'efficacité, ni de rapidité de résolution de l'incontinence.

La rééducation périnéale prescrite pour une femme affectée d'un prolapsus génital en préopératoire (rééducation associée à la chirurgie) pourrait se justifier pour trois raisons principales. La première raison serait d'éviter la chirurgie aux femmes pour lesquelles la rééducation ferait disparaître les symptômes de prolapsus, ou le prolapsus lui-même. La deuxième raison serait d'améliorer les résultats de la chirurgie en termes de succès sur les symptômes (symptômes directement liés au prolapsus ou symptômes urinaires associés) ou l'anatomie (stade du prolapsus). La troisième serait de corriger certains facteurs de risque d'hyperpression abdominale chronique, pourvoyeurs de récurrence. L'objectif de cet article était de faire le point sur la littérature spécifique concernant la rééducation préopératoire du prolapsus, en s'intéressant quasiment exclusivement aux études comparatives.

I. EFFICACITÉ DE LA RÉÉDUCATION PÉRINÉALE SUR LES SYMPTÔMES ET LE STADE DE PROLAPSUS

Une méta-analyse a récemment repris les essais randomisés ayant évalué l'efficacité objective et subjective de la rééducation périnéale pour les prolapsus génitaux [4]. Cette méta-analyse conclut à la supériorité de séances de rééducation périnéale guidées par un thérapeute par rapport à l'absence de rééducation, tant sur le plan des symptômes (symptôme « boule à la vulve »), que sur le plan de l'amélioration objective anatomique du prolapsus (uniquement pour le

traitement de la cystocèle [étage antérieur]). L'essai de Hagen *et al.* (POPPY) a porté sur 377 femmes avec une majorité de prolapsus de stade 2 (75 %) et de stade 1 (21 %) [5]. Dans le groupe interventionnel, les femmes avaient 5 séances de rééducation périnéale guidées par un thérapeute (exercices de contractions volontaires des muscles du plancher pelvien (MPP) et exercices au domicile), ces séances étant réparties sur 16 semaines. Cet essai n'a toutefois pas observé de différence entre les deux groupes, en termes de taux de recours au pessaire ou à la chirurgie à un an de suivi (5 à 10 % de recours au pessaire dans les deux groupes et 10 % de recours à la chirurgie dans les deux groupes).

II. EFFICACITÉ DE LA RÉÉDUCATION PÉRINÉALE PÉRI-OPÉRATOIRE ASSOCIÉE À LA CHIRURGIE

La rééducation périnéale a été évaluée dans 5 essais randomisés (uniquement anglo-saxons : Royaume-Uni, États-Unis et Australie) comme traitement adjuvant à la chirurgie (voir Tableau I). Il s'agissait à chaque fois d'une rééducation préopératoire et postopératoire. Dans la plupart des essais, pour le groupe interventionnel, c'est une séance préopératoire qui était réalisée et 4 à 6 séances postopératoires, toutes guidées à chaque fois par un thérapeute. Les femmes de ce groupe interventionnel devaient également faire des exercices à domicile. Les groupes « contrôle » étaient variables selon les essais : rien, simples conseils d'éviction du port de charges lourdes et de réduction pondérale ou conseils écrits de rééducation périnéale.

Dans un des essais randomisés (Jarvis *et al.*), la méthodologie était très critiquable puisque le critère de jugement principal n'était pas précisé et le calcul de puissance n'était pas clairement explicité [6]. Mais le plus dommageable dans cette étude était qu'il n'existait aucune évaluation anatomique du prolapsus en pré- et postopératoire et qu'il n'y avait pas de questionnaire portant sur les symptômes associés au prolapsus (type « boule à la vulve » ou « pesanteur pelvienne »). Ils ont utilisé uniquement un questionnaire portant sur des symptômes urinaires et un questionnaire de qualité de vie. Enfin, on peut reprocher à cette étude qu'il ne s'agissait pas uniquement de chirurgie du prolapsus (il y avait aussi des cures d'incontinence, sauf bandelette sous-urétrale) et les techniques de chirurgie du prolapsus n'étaient pas décrites.

Tableau I - Revue de la littérature. Études ayant évalué la rééducation périnéale péri-opératoire (rééducation associée à la chirurgie)

	n	Âge (ans)	CJP	POP-Q ICS	Intervention	Évaluation finale et conclusion
Jarvis et al., 2005	60	62	NP	NON	<u>Groupe intervention</u> : séances avec un thérapeute Exercices de contraction volontaire des MPP + knack + exercices au domicile + feuille d'information + conseils mictionnels et défécatoires PRE-OP : 1 séance POST-OP : 2 séances (J2 et S6) <u>Groupe contrôle</u> : rien	À 3 mois, meilleure amélioration des symptômes d'incontinence urinaire, de pollakiurie et de la QdV dans le groupe intervention.
Frawley et al., 2010	51	56	UDI	NON	<u>Groupe intervention</u> : séances avec un thérapeute Exercices de contraction volontaire des MPP + knack + BF manométrique + exercices au domicile + feuille d'information + conseils mictionnels et défécatoires +/- ES PRE-OP : 1 séance POST-OP : 7 séances (J3, S6, S7, S8, S10, S12 et M9) <u>Groupe contrôle</u> : conseils mictionnels et défécatoires + informations sur le périnée et parfois conseils sur des exercices de contraction des MPP (sans contrôle)	À 3, 6 et 12 mois postopératoires, pas de différence entre les deux groupes.
McClurg et al., 2014	57	60	POP-SS	OUI POP-Q ICS	<u>Groupe intervention</u> : séances avec un thérapeute Exercices de contraction volontaire des MPP + exercices au domicile + conseils mictionnels et défécatoires PRE-OP : 1 séance POST-OP : 7 séances (S1, S6, S7, S8, S9, S10, S11) <u>Groupe contrôle</u> : feuille d'information sur la rééducation périnéale et sur les conseils pour éviter l'hyperpression abdominale	Meilleure amélioration du POP-SS dans le groupe interventionnel à 12 mois. Pas de différence en termes d'examen clinique à 12 mois de l'intervention entre les deux groupes.
Barber et al., 2014	374	57	UDI du PFDI	OUI POP-Q ICS	<u>Groupe intervention</u> : séances avec un thérapeute Exercices de contractions volontaires des MPP + exercices au domicile + conseils PRE-OP : 1 séance POST-OP : 4 séances <u>Groupe contrôle</u> : conseils pré- et post-opératoires « habituels »	À 24 mois de suivi : aucune différence, que ce soit sur le plan des symptômes ou sur le plan anatomique.
Pauls et al., 2014	49	58	WHO-QoL-BREF	NON	<u>Groupe intervention</u> : séances avec un thérapeute Exercices de contractions volontaires des MPP + exercices au domicile + conseils PRE-OP : 1 séance POST-OP : 5 séances <u>Groupe contrôle</u> : simples conseils écrits	À 24 semaines, pas de différence entre les deux groupes.

BF : biofeedback ; CJP : critère de jugement principal ; QdV : qualité de vie ; ES : électrostimulation vaginale ; MPP : muscles du plancher pelvien ; N : nombre de femmes au total dans les deux groupes ; POP-SS : Pelvic Organ Prolapsus Symptom Score ; PRE-OP : préopératoire ; POST-OP : postopératoire.

Un autre essai randomisé (Frawley *et al.*) pose également de multiples problèmes méthodologiques puisque i) premièrement, toutes les patientes n'ont pas eu une chirurgie du prolapsus puisque 6 (11 %) n'ont eu qu'une hystérectomie ; ii) les auteurs n'ont pas non plus évalué cliniquement le prolapsus avant et après la chirurgie et aucun questionnaire de symptômes associés au prolapsus n'a été utilisé dans cette étude [7]. Cet essai a conclu à l'absence de différence de résultat avec ou sans rééducation péri-opératoire (une séance préopératoire et 7 séances postopératoires) sur les différents critères de jugement (le critère de jugement principal était le score UDI).

L'essai de McClurg *et al.* a montré une différence significative en faveur du groupe intervention avec un critère de jugement principal étant les symptômes du prolapsus évalués à 12 mois en postopératoire [8]. En revanche, les auteurs n'ont pas observé de différence en termes d'examen clinique entre les deux groupes à 12 mois après l'intervention. On reprochera toutefois le faible effectif de cet essai (57 femmes au total) et l'absence de données concernant le type de chirurgie réalisée dans les deux groupes.

L'essai de Pauls *et al.* portait sur un faible effectif (49 femmes) et n'a pas observé de différence entre les deux groupes en termes de symptômes (PFIQ et PFDI) à 24 semaines après une chirurgie par voie vaginale [9].

L'essai de Barber *et al.* (essai OPTIMAL) consistait en une double randomisation : une randomisation entre deux techniques de prolapsus (sacro-spinofixation *versus* fixation aux utéro-sacrés) pour le traitement du prolapsus de l'apex vaginal et une randomisation portant sur une rééducation péri-opératoire (une séance préopératoire et 4 séances postopératoires, toutes guidées par un thérapeute) [10]. Dans cet essai, il existait à la fois une évaluation des symptômes mais également une évaluation objective du prolapsus (POP-Q ICS). Avec un suivi à 2 ans, les auteurs n'ont observé aucune différence significative entre les femmes ayant eu ces séances de rééducation guidées par un thérapeute et celles n'en n'ayant pas eu, et ce tant sur le plan des symptômes que sur celui du résultat anatomique.

CONCLUSION

Si l'on peut recommander la prescription de séances de rééducation périnéale guidées par un thérapeute pour la prise en charge d'un prolapsus de stade 1 ou 2, la rééducation péri-opératoire (associée à la chirurgie avec une séance avant et 4 à 5 séances après la chirurgie) n'a pas montré d'efficacité supérieure à la chirurgie isolée du prolapsus.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt vis-à-vis des thèmes abordés dans cet article.

Bibliographie

- [1] Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, Milani AL, van der Wijk I, Smalbraak DJ, Vollebregt A, Schellart RP, Graziosi GC, van der Ploeg JM, Brouns JF, Tiersma ES, Groenendijk AG, Scholten P, Mol BW, Blokhuis EE, Adriaanse AH, Schram A, Roovers JP, Lagro-Janssen AL, van der Vaart CH. Surgery *versus* physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1124-33.
- [2] Labrie J, Lagro-Janssen AL, Fischer K, Berghmans LC, van der Vaart CH. Predicting who will undergo surgery after physiotherapy for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2015 Mar;26(3):329-34.
- [3] Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, De Groef A, Van Kampen M. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2013 Nov;64(5):766-72.
- [4] Li C, Gong Y, Wang B. The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2016 Jul;27(7):981-92.
- [5] Hagen S, Stark D, Glazener C, Dickson S, Barry S, Elders A, Frawley H, Galea MP, Logan J, McDonald A, McPherson G, Moore KH, Norrie J, Walker A, Wilson D; POPPY Trial Collaborators. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):796-806.

- [6] Jarvis SK, Hallam TK, Lujic S, Abbott JA, Vancaillie TG. Peri-operative physiotherapy improves outcomes for women undergoing incontinence and or prolapse surgery: results of a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Aug;45(4):300-3.
- [7] Frawley HC, Phillips BA, Bø K, Galea MP. Physiotherapy as an adjunct to prolapse surgery: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn.* 2010 Jun;29(5):719-25.
- [8] McClurg D, Hilton P, Dolan L, Monga A, Hagen S, Frawley H, Dickinson L. Pelvic floor muscle training as an adjunct to prolapse surgery: a randomised feasibility study. *Int Urogynecol J.* 2014 Jul;25(7):883-91.
- [9] Pauls RN, Crisp CC, Novicki K, Fellner AN, Kleeman SD. Pelvic floor physical therapy: impact on quality of life 6 months after vaginal reconstructive surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2014 Nov-Dec;20(6):334-41.
- [10] Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, Richter HE, Nygaard I, Weidner AC, Menefee SA, Lukacz ES, Norton P, Schaffer J, Nguyen JN, Borello-France D, Goode PS, Jakus-Waldman S, Spino C, Warren LK, Gantz MG, Meikle SF; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA.* 2014 Mar 12;311(10):1023-34.

La protection périnéale obstétricale

P. MARÈS*, B. FATTON, V. LETOUZEY, R. DE TAYRAC
(Nîmes)

Mots clés : lésion obstétricale du sphincter anal, incontinence urinaire post-partum, lésion périnéale post-partum, manœuvre obstétricale, incontinence anale post-partum

Évoquer la protection périnéale obstétricale, c'est poser la question de l'existence possible de lésions secondaires à l'accouchement dont l'impact va détériorer les conditions et la qualité de vie de la femme.

C'est aussi envisager des solutions possibles pour les dépister, les éviter, et si possible les prendre en charge.

Nous analyserons successivement les lésions en limitant notre approche essentiellement aux pathologies urinaires et anales, avant d'envisager les propositions thérapeutiques envisageables.

Le risque périnéal a souvent été cantonné à la prise en compte de déchirures périnéales, vulvaires, de douleurs post-épisiotomie ou d'hématomes pelvi-périnéaux avec une prise en charge évoluant entre

CHU de Nîmes - Service de gynécologie-obstétrique -
4 rue du Professeur Robert Debré - 30029 Nîmes

* Correspondance : pierre.mares@chu-nimes.fr

deux concepts : c'est « physiologique » et « le temps qui passe va voir s'effacer ces symptômes » !

Si ceci peut se produire dans un certain nombre de cas, il est malheureusement fréquent que l'évolution ne soit pas si favorable. De plus, cette attitude ne prenait pas en compte l'impact possible de ces lésions sur le fonctionnement des organes réservoir tels la vessie et le rectum.

Ne parlons pas de lésions décrites depuis de nombreuses années telles que « le périnée cache-misère » ou les béances vaginales, trop souvent considérées comme une « dette naturelle » parfois imposées par l'accouchement.

Le risque périnéal s'est enrichi de symptômes tels que l'incontinence urinaire, l'incontinence anale, la possibilité d'un prolapsus sans parler de douleurs pelviennes ou de troubles sexologiques évoluant de façon isolée ou associée.

Nous porterons notre attention sur l'incontinence urinaire et l'incontinence anale plus particulièrement, qui sont devenues deux des marqueurs de la qualité obstétricale à notre époque.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. L'incontinence urinaire concerne moins de 5 % des femmes nullipares mais peut atteindre 30 % au décours de la grossesse, pour revenir à moins de 10 % à un an post-partum. Si la grossesse et l'accouchement peuvent influencer sur l'incontinence urinaire, d'autres paramètres sont à dépister tels que l'obésité, certaines pratiques sportives...
2. L'incontinence anale, méconnue il y a 15 ans environ, a pris une place incontournable et ce risque représente aujourd'hui le souci de tous les professionnels et... des patientes.

On reconnaît aujourd'hui l'existence d'une incontinence anale dite modérée pouvant concerner 20 % des accouchées et se manifestant par des urgences, une difficulté à retenir des gaz sans incontinence aux matières et aux liquides.

Cette incontinence anale pourrait être limitée dans le temps, puisque certaines études ne montrent pas de différence à 6 semaines entre une césarienne et une voie basse sans déchirure périnéale. (Tableau I d'après Borello-France *et al.* [1])

Tableau I - Incidence de l'incontinence anale 6 semaines après l'accouchement par voie basse sans déchirure périnéale (n = 356) et après césarienne programmée (n = 116)

	Voie basse N = 356	Césarienne programme N = 116
Urgences (%)	27,8	34,5
Incontinence aux gaz (%)	20,2	18,1
Incontinence aux liquides et/ou solides (%)	11,2	10,3
Score FSI (moyenne sur 20)	2,8	2,4

De plus les symptômes diminuent et à un an il n'y a pas de différence entre les nullipares et les femmes ayant 1 ou 2 enfants.

Dans une étude de cohorte [2] de 48 femmes ayant une déchirure du périnée stade 3 ou 4 et qui présentent une incontinence anale pour 21 % d'entre elles à un mois, on ne retrouvait plus à un an d'incontinence fécale et seulement 3 femmes, c'est-à-dire 7 %, conservaient une incontinence aux gaz. Il faut noter que cette incontinence anale semble plus fréquente si elle est associée à une incontinence d'urine ou survient après plusieurs accouchements [3].

Si ces études pouvaient paraître rassurantes, d'autres à plus long terme conduisent à modifier nos pratiques vers une vigilance accrue vis-à-vis de ces symptômes.

À 5 à 10 ans, le risque d'incontinence anale est multiplié par 2,32, avec 19 % d'incontinence anale sévère et 9 % de femmes qui doivent utiliser une protection [4].

Au-delà de 10 ans, une étude retrouve 29 % d'incontinence anale avec fuites chez des femmes qui avaient eu une déchirure du périnée 20 ans avant, contre une seule chez 38 femmes avec un accouchement normal [5].

Il apparaît donc difficile de négliger ces lésions du périnée postérieur et il importe d'assurer une information des patientes et un suivi clinique au-delà de la première année.

En effet, si l'incontinence anale du post-partum est liée à de multiples facteurs, deux éléments semblent jouer un rôle essentiel : la rupture des sphincters anaux externes et internes et les lésions du nerf pudendal qui innerve le sphincter strié externe et le levator ani [6].

Les lésions à type d'allongement du temps de latence du nerf pudendal avaient été retrouvées par Snooks [7] de façon plus importante en cas d'accouchement par voie basse que par césarienne, mais avec une récupération complète qui se faisait dans les 2 mois post-partum.

Par contre à 5 ans, ce temps de latence était à nouveau plus élevé de façon significative chez les femmes ayant eu des lésions en post-partum par rapport à des femmes nullipares [8] et ces lésions semblaient cumulatives [9, 10].

Ainsi une déchirure du périnée [11] et une rupture sphinctérienne à l'échographie [12] sont des facteurs de risque indépendants d'incontinence anale à long terme. Une étude [4] confirme qu'à 6 ans, après une déchirure du périnée, 10 % des femmes ont une incontinence fécale, contre 3 % en l'absence de déchirure [13].

De plus, l'incontinence anale pourrait également se manifester avec le vieillissement [14].

Conclusion : on comprend avec ces deux marqueurs comment une prise en charge « classique » peut conduire une femme à passer de ce qui était un capital pelvien pré-gravidique à un réel handicap pelvien, quand on mesure l'impact sociétal, personnel, professionnel, psychologique et sexologique d'une pathologie urinaire et/ou anale, puisqu'on sait aujourd'hui que ces incontinenances sont associées dans près de 20 % des cas.

II. LA PROTECTION PÉRINÉALE OBSTÉTRICALE

II.a. Pendant l'accouchement

La protection périnéale obstétricale, pendant le travail, fait appel à de nombreux éléments en sachant que certains sont non modifiables : le bassin de la femme, les caractéristiques tissulaires de la femme, le poids du fœtus.

Mais l'examen clinique pourrait dès le départ nous conduire à une attitude prudente vis-à-vis de certaines patientes ayant un angle sous-pubien inférieur à 90 °, puisque l'étude de Frudinger montrait un risque

d'incontinence fécale multiplié par 8,7 en cas d'angle sous-pubien inférieur à 90 ° [31].

Par contre, on peut agir sur les conditions obstétricales et l'organisation de la prise en charge : déroulement du travail, position d'accouchement, geste d'extraction avec protection manuelle, épisiotomie, techniques de réparation, dépistage de lésions...

Tout ceci devrait d'ailleurs s'inscrire dans un parcours de patient adapté, dans lequel la préparation à la naissance et la préparation physique à l'accouchement devraient avoir une place privilégiée, sans oublier l'examen clinique comme nous venons de l'indiquer.

Enfin, la prise en charge du post-partum va prendre une place essentielle pour préparer l'avenir.

II.a.1. La position d'accouchement

Un essai randomisé [15] a comparé le mode traditionnel (lithotomie dorsale) à un autre mode (décubitus latéral) et n'a pas constaté de différence en termes de fréquence de déchirure du sphincter anal.

Par contre, une analyse rétrospective (650 femmes debout et 264 assises) a montré une augmentation du risque de lésion du sphincter anal multiplié par 7 (2,5 *versus* 0,38 %) [16] chez les femmes en position debout.

II.a.2. Le contrôle de la tête

Cette démarche, très classique, de contrôler l'accouchement de la tête a permis de démontrer sur un programme de sensibilisation développé en Finlande un taux de déchirure du sphincter anal de 0,7 à 1 % contre 4,2 à 2,3 % pour les autres pays scandinaves (Norvège, Suède, Danemark).

La mise en place d'un programme similaire de formation spécifique a permis de faire diminuer le taux de déchirure du sphincter anal de 4,1 à 2,3% en Norvège [17].

Ralentir l'accouchement de la tête en limitant les efforts expulsifs de la femme pourrait également permettre une diminution de 50 à 70 % des lésions du sphincter anal [19].

II.a.3. Le soutien du périnée

Une revue de la Cochrane 2012 a confirmé l'intérêt de l'application de compresses chaudes sur le périnée. De même, le massage périnéal intra-partum permet de réduire les risques de déchirure du sphincter anal [20]. La protection du périnée au-delà de la phase d'expulsion de la tête peut être maintenue pendant la phase

d'expulsion de l'épaule postérieure, comme le montre l'étude de l'équipe de Besançon, grâce à la réalisation d'une manœuvre de Couderc. Cette technique permet une diminution du diamètre biacromial qui réduit les lésions du périnée du 2^e degré d'un facteur 3 par rapport aux femmes qui n'ont pas bénéficié de ce geste de protection.

II.a.4. Le forceps

Les forceps sont associés à une augmentation des lésions du sphincter anal allant de 63 à 80 % si l'examen est fait sous échographie, avec un risque 4 à 7 fois plus important d'incontinence anale [21].

L'opérateur semble jouer un rôle essentiel puisque ce taux peut tomber à 12 % avec une équipe obstétricale senior [22]. De plus, le retrait précoce des forceps pourrait diminuer les lésions périnéales [19].

Enfin, si les forceps sont une nécessité parfois, il est souvent possible de les remplacer par la ventouse qui montrerait une moindre nocivité à ce niveau.

II.a.5. L'épisiotomie

Si les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2005 sont essentielles, des éléments complémentaires sont venus enrichir ces données. L'intérêt de cette politique restrictive d'épisiotomie adaptée à chaque cas a été confirmé par l'équipe de Besançon, avec un taux d'épisiotomie à 3,4 % sans complication supplémentaire au niveau du sphincter anal [24]. Par ailleurs, de nombreuses études sur l'épisiotomie ont été publiées, certaines indiquant une augmentation du risque de lésion du sphincter anal avec l'épisiotomie et d'autres une nette diminution de ces lésions [26].

En fait, il apparaît indispensable de préciser la technique utilisée pour l'épisiotomie en sachant que le risque de lésion du sphincter anal est fonction de l'angle de l'épisiotomie et de sa longueur. De fait, l'épisiotomie médiane est formellement décommandée à la suite de différentes études. En particulier, deux essais randomisés ont montré une lésion du sphincter anal chez 12 % des femmes ayant bénéficié d'une épisiotomie médiane, contre seulement 2 % si l'épisiotomie était médio-latérale [27]. Ainsi l'épisiotomie médio-latérale doit être privilégiée, avec un angle de 60 °.

Une étude comparant les lésions du sphincter anal selon l'angle de l'épisiotomie a montré un taux de déchirure du sphincter anal à 2,4 % pour un angle à 60 °, contre 5,5 % chez les femmes chez qui un angle à 40 ° avait été réalisé [28].

II.a.6. La préparation à l'accouchement

Si la préparation à l'accouchement intervient de façon indiscutable sur la perception, le vécu de l'accouchement, peu d'études ont été conduites sur la préparation périnéale.

Une étude comparant 225 femmes avec une éducation périnéale et une rééducation avec 8 séances pendant la grossesse associées à un travail personnel quotidien avec 225 témoins ayant simplement une information sur des contractions musculaires du releveur de l'anus a pu montrer une réduction importante sur le nombre d'épisiotomies et de déchirures périnéales avec un taux à 28 % d'épisiotomies dans le groupe ayant une rééducation contre 64,76 % dans le groupe témoin et des déchirures périnéales à 5,16 % dans le groupe ayant une rééducation contre 29,23 % dans le groupe témoin [29].

II.a.7. Les autres possibilités

Parmi les autres possibilités pouvaient être envisagés :

- le massage périnéal ante-partum ;
- la position agenouillée versus assise ;
- la poussée glotte fermée par rapport à la glotte ouverte ;
- la manœuvre de Ritgen ;
- l'accouchement dans l'eau...

Aucune de ces techniques n'a pu confirmer un effet protecteur sur les lésions périnéales.

Enfin, l'expression abdominale, pour sa part, est formellement contre-indiquée depuis le consensus de la Haute Autorité de santé (HAS) de janvier 2007.

II.b. En post-partum immédiat, il est essentiel de dépister la ou les lésions et de réparer celles-ci de façon adaptée si nécessaire

II.b.1. Dépister les lésions

Compte tenu des comorbidités considérables des lésions périnéales portant sur le levator ani, le sphincter anal, « toutes les femmes devraient faire l'objet d'un examen rigoureux du périnée y compris d'un examen rectal » [30].

Le rôle du diagnostic qui permet de traiter des lésions trop souvent négligées est essentiel. Une étude assez récente confirme que le diagnostic de lésions du sphincter anal passe de 11 à 24,5 % lorsque l'examen est mené par un spécialiste correctement formé.

L'inspection devrait être faite dans d'excellentes conditions d'analgésie et d'éclairage, pour étudier l'ensemble du périnée et

dépister une déchirure du 3^e degré dissimulée par un périnée intact, qui était classiquement appelé un périnée cache-misère. Ceci impose un toucher vaginal avec l'analyse de la sangle des releveurs et de sa contractilité, un toucher rectal isolé, puis un toucher vaginal et un toucher rectal associés pour étudier l'état du sphincter anal et de la cloison recto-vaginale. Signalons l'importance en maternité du dépistage d'une constipation et d'une asynergie abdomino-périnéale qui devrait être systématique. Dans ce cas, une prise en charge systématique doit être proposée afin de réduire le risque d'effort de poussée inapproprié sur un périnée fragilisé.

II.b.2. La réparation

La réparation d'une lésion doit être adaptée en fonction du bilan clinique :

- la suture des lésions vaginales, musculaires, muqueuses et cutanées ;
- la réparation de l'épisiotomie doit être anatomique fonctionnelle et esthétique ;
- la réparation du sphincter anal externe peut être faite en bout à bout ou en paletots, les sutures devant comprendre la gaine fasciale [30] ;
- enfin, le centre tendineux doit être reconstruit en suturant les muscles périnéaux, afin d'éviter une suture musculaire en « marches d'escalier », source de dyspareunie.

Cette réparation est terminée par un examen vaginal et un toucher rectal afin de vérifier la qualité des sutures. Comme indiqué dans les recommandations de la société canadienne, « si le fournisseur de soins ne dispose pas d'une expérience suffisante pour cette prise en charge, la réparation peut être différée sans risque de 8 à 12 heures » [30].

III. LA PRÉVENTION SECONDAIRE

Au-delà de la prévention primaire que nous avons abordée, la prévention secondaire se justifie dans le cadre du conseil pour un futur accouchement lorsqu'une parturiente a subi un traumatisme périnéal, que ce soit au décours d'un accouchement ou d'une chirurgie recto-anale.

Pour un deuxième accouchement, nous avons vu que l'incidence de l'incontinence anale était de nouveau identique après le deuxième et le

premier accouchement. Par contre, un antécédent de rupture sphinctérienne et d'incontinence anale transitoire après le premier accouchement peuvent conduire à poser la question de la démarche obstétricale lors d'une prochaine grossesse. En pratique, on peut considérer, comme le recommandent les directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), « qu'à la suite de la réparation réussie d'une lésion obstétricale du sphincter anal, la plupart des femmes peuvent connaître un accouchement vaginal en toute sûreté dans le cadre d'une grossesse subséquente ».

En cas de persistance de lésion, le *Royal College Obstetrics and Gynaecologists* (RCOG), recommande que « toutes les femmes qui ont subi une déchirure du sphincter anal dans le cadre d'une grossesse précédente, qui sont symptomatiques, ou qui obtiennent des résultats anormaux au moment de l'échographie endo-anale et/ou de la manométrie, devraient disposer de l'option de subir un césarienne planifiée ».

La protection périnéale obstétricale s'inscrit ainsi dans un continuum médical avec :

- une prise en charge pré-partum et une rééducation périnéale ;
- une gestion attentive personnalisée en salle d'accouchement du déroulement du travail ;
- une prise en charge adaptée et orientée par un bilan clinique détaillé des lésions périnéales dans le per-partum ;
- un accompagnement dans le post-partum immédiat et éloigné, enrichi par la prise en compte des informations sur les risques périnéaux tels qu'ils sont actuellement décrits.

L'enjeu est d'importance, visant à éviter une incontinence urinaire et/ou anale (sans parler des problèmes psychologiques et sexologiques...) à distance dont on connaît aujourd'hui l'impact sur la qualité de vie de la femme.

IV. L'AVENIR

L'avenir de la protection périnéale obstétricale passe par 4 étapes.

1. La formation à une obstétrique pratique attentive à l'enfant et aux risques fonctionnels pelviens pour la mère.
2. La formation des intervenants sur l'anatomie pelvi-périnéale et l'utilisation des techniques opératoires (simulation).

3. Une évaluation permanente de nos pratiques professionnelles dans les blocs obstétricaux et en maternité.
4. L'utilisation des nouveaux moyens tels que l'échographie per- et post-partum immédiat pour assurer une réparation adaptée des lésions.

Déclaration publique d'intérêt

Pierre Marès déclare des collaborations avec les laboratoires suivants : Pierre Fabre, Ferring, Effik, Bayer, Iprad, Vivaltis, Gallia.

Bibliographie

- [1] Borello-France *et coll.* The impact of fecal and urinary incontinence on quality of life six months after childbirth. *American J of Obstetric and gynecology* 2007 Dec;197(6):636.e1-6.
- [2] Sander P, Bjarnesen J, Mouritsen L, Fuglsang-Frederiksen A. Anal incontinence after obstetric third-/fourth-degree laceration. One-year follow-up after pelvic floor exercises. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:177-81.
- [3] Ryhammer AM, Bek KM, Laurberg S. Multiple vaginal deliveries increase the risk of permanent incontinence of flatus and urine in normal premenopausal women. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1206-9.
- [4] Evers EC, Blomquist JL, Mc Dermott KC, Handa VL. Obstetrical anal sphincter laceration and anal incontinence 5-10 years after childbirth. *Am L Obstet Gynecol* 2012;207:425.e1-6.
- [5] Haadem K, Gudmundsson S. Can women with intrapartum rupture of anal sphincter still suffer after-effects two decades later? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:601-3.
- [6] Abramowitz L. Complications anales durant la grossesse et le post-partum. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie 2014. www.fmgastro.org/textepostus//post
- [7] Snooks SJ, Swash M, Setchell M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet* 1984;8:546-50.
- [8] Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* 1990;77:1358-60.
- [9] Fynes M, Donnelly V, Behan M, O'Connell PR, O'Herlihy C. Effect of vaginal delivery on anorectal physiology and faecal continence: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:983-6.
- [10] Ryhammer AM, Laurberg S, Hermann AP. Long-term effect of vaginal deliveries on anorectal function in normal perimenopausal women. *Dis Colon Rectum* 1996;39:852-9.
- [11] Abramowitz L, Sobhani I, Ganansia R, Vuagnat A, Benifla JL, Darai E, *et al.* Are sphincter defects the cause of anal incontinence after vaginal delivery? Results of a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:590-8.
- [12] Starck M, Bohe M, Valentin L. The extent of endosonographic anal sphincter defects after primary repair of obstetric sphincter tears increases over time and is related to anal

incontinence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:188-97.

[13] Sundquist JC. Long-term outcome after obstetric injury: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;715-8.

[14] Wegnelius G, Hammarstrom M. Complete rupture of anal sphincter in primiparas: long-term effects and subsequent delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:258-63.

[15] Walker C, Rodriguez T, Herranz A, Espinosa JA, Sanchez E, Espuna-Pons M. Alternative model of birth to reduce the risk of assisted vaginal delivery and perineal trauma. *Int Urogynecol J* 2012;23:1249-56.

[16] Gareberg B, Magnusson B, Sultan B, Wennerholm U-B, Wennergren M, Hagberg H. Birth in standing position: a high frequency of third degree tears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:630-3.

[17] Laine K, Pirhonen T, Rolland R, Pirhonen J. Decreasing the incidence of anal sphincter tears during delivery. *Obstet Gynecol* 2008;111:1053-7.

[18] Hals E, Oian P, Pirhonen T, Gissler M, Hjelle S, Nilsen EB, *et al.* A multicenter interventional program to reduce the incidence of anal sphincter tears. *Obstet Gynecol* 2010; 116:901-8.

[19] Hirsch E, Haney EI, Gordon TE, Silver RK. Reducing high-order perineal laceration during operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;2008:668-5.

[20] Aasheim V, Nilsen AB, Lukasse M, Reinart LM. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12(CD006672).

[21] Damon H, Henry L, Bretones S, Mellier G, Minaire Y, Mion F. Postdelivery anal function in primiparous females. *Ultrasound and manometric study*. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:472-7.

[22] de Parades V, Etienney I, Thabut D, Beaulieu S, Tawk M, Assemekang B, *et al.* Anal sphincter injury after forceps delivery: myth or reality? A prospective ultrasound study of 93 females. *Dis Colon Rectum* 2004;47:24-34.

[23] Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, *et al.* Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993; 329:1905-11.

[24] Eckman A *et al.* Évaluation d'une politique restrictive d'épisiotomie avant et après les recommandations du CNCOF. *Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction* 2010;39(1):37-42.

[25] Andrews V, Sultan AH, Thakar R, Jones PW. Risk factors for obstetric anal sphincter injury: a prospective study. *Birth* 2006;33:117-22.

[26] Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1(CD000081).

[27] Coats PM, Chan KK, Wilkins M, Beard RJ. A comparison between midline and mediolateral episiotomies. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:408-12.

[28] El Din AS, Kamal MM, Amin MA. Comparison between two incision angles of mediolateral episiotomy in primiparous women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1877-82.

[29] Leanza V, Accardi M. Poster 33^e congrès annual meeting IUGA 13-17 Septembre 2008 Taipei.

[30] Harvey MA *et al.* Lésions obstétricales du sphincter anal - LOSA - prévention, identification et réparation. *JOGC* 2015;37(12):1149-1151.

[31] Frudinger A *et al.* Guidelines for the management 3 et 4 degrees perineal tears after vaginal birth from the Austrian urogynecology working group. *Int Urogynecol J* 2013 Apr; 24(4):553-8.

Cure des fistules obstétricales recto-vaginales

M. COSSON*, G. GIRAUDET, S. HANSSENS, C. RUBOD, P. COLLINET
(Lille)

Résumé

Les fistules recto-vaginales post-obstétricales sont heureusement de survenue rare mais peuvent compliquer entre 1/5 000 à 1/10 000 des accouchements, le plus souvent après déchirure périnéale compliquée. La cure de fistule recto-vaginale en un temps est une intervention indiquée dans les cures de fistules recto-vaginales post-obstétricales ou post-chirurgicales simples. Plusieurs techniques opératoires peuvent être proposées, de la réparation suture simple jusqu'à la réparation en un temps selon Musset avec section périnéale. La suture simple est préférée à chaque fois que possible afin d'éviter le risque d'aggraver une éventuelle incontinence anale en sectionnant le sphincter.

L'intervention consiste donc chez une patiente évaluée et informée à réaliser une chirurgie plus de 4 mois après l'accouchement, une exérèse locale du trajet de fistule après dissection suivie d'une réparation plan par plan avec fermeture rectale et anale, puis du sphincter externe de l'anus et interposition des muscles élévateurs et périnéaux transverses profonds et superficiels, avant de fermer vagin et périnée. En cas de fistule récidivante, d'accès difficile à la fistule, de trajet plus difficile à repérer, une section périnéale préalable jusqu'au trajet de la fistule peut s'avérer utile.

CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandres - Pôle de gynécologie-obstétrique -
Université Lille Nord de France - 59037 Lille cedex

Correspondance : Michel.cosson@chru-lille.fr

Mots clés : fistules recto-vaginales, intervention de Musset, réparation périnéale, traumatisme obstétrical

INTRODUCTION

Cette très belle intervention, inspirée de Musset lorsqu'on y associe une section périnéale et décrite dans la prise en charge des séquelles de déchirures compliquées, permet une prise en charge des fistules recto-vaginales simples post-obstétricales ou postopératoires (notamment après cure de rectocèle par myorrhaphies des élévateurs).

On considère comme fistule simple les fistules recto-vaginales des deux tiers inférieurs du vagin, de diamètre inférieur ou égal à 2 cm, ne présentant pas de caractère infectieux au moment de l'intervention, sur tissus sains.

Il reste sans doute préférable, en cas de fistule récidivante infectée avec abcès local, perte de pus, ou matériel étranger, de réaliser dans un premier temps une mise à plat avec section première périnéale, exérèse des tissus infectés, puis comme décrit initialement par Musset une reconstruction lors d'un deuxième temps, après cicatrisation le plus souvent trois mois plus tard.

Les fistules complexes sont donc celles de plus de 2 cm de diamètre, atteignant le tiers supérieur du vagin, ou survenant dans un contexte de tissus pathologiques irradiés ou inflammatoires (Crohn, rectocolite hémorragique...).

Leur traitement nécessite alors le plus souvent des gestes supplémentaires d'interposition de tissus, ainsi que parfois une protection de la cicatrisation par une colostomie transitoire. Une discussion, voire une prise en charge multidisciplinaire avec nos collègues chirurgiens digestifs, s'avèrera utile.

I. INDICATIONS CHIRURGICALES DES FISTULES RECTO-VAGINALES

Simple : moins de 2 cm de diamètre, deux tiers inférieurs du vagin, pas d'infection aiguë, tissus sains :

- première réparation, périnée et sphincter anal intacts : réparation directe, dissection locale, excision, fermeture en plusieurs plans avec interposition musculaire et fascias ;
- échec d'une première réparation directe, atteinte du périnée, déchirure sphinctérienne anale : réparation en un temps selon Musset ;
- tissus très inflammatoires, infection locale aiguë : réparation en deux temps, mise à plat par section médiane, attente cicatrisation puis réparation secondaire à trois mois.

Complexe : deux situations possibles, avec d'une part les fistules basses punctiformes, parfois trans-sphinctériennes ou passant au ras du sphincter, ou les fistules hautes situées au tiers supérieur du vagin, liées le plus souvent à une pathologie digestive.

Les premières relèvent des fistules anales et sont à discuter avec nos collègues proctologues ; l'accès direct souvent difficile peut être décevant et une ligature élastique peut être discutée.

Les fistules plus hautes relèveront d'une réparation directe avec interposition de tissus vulvaires selon la technique de Martius, ou d'épiploon préparé par laparoscopie entre les fermetures rectales et vaginales, protégée le plus souvent par une colostomie, qui sont à discuter avec les chirurgiens digestifs.

II. BILAN PRÉOPÉRATOIRE

- Examen clinique soigneux repérant la fistule, sa hauteur, sa taille, les lésions périnéales associées éventuelles.
- Test au bleu si nécessaire, voire rectoscopie et/ou coloscopie dans les cas douteux ou complexes ou les suspicions de pathologie digestive associée.
- Évaluation de l'efficacité préopératoire du sphincter anal externe et de son intégrité par examen clinique, manométrie ano-rectale et échographie endo-anale à la recherche de lésions associées qui augmenteraient le risque d'incontinence anale postopératoire.

III. TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Nous décrirons ici les techniques de réparation directe sans section du périnée, ainsi que les réparations en un temps avec section du périnée réservée aux cas plus rares décrits ci-dessus.

Le principe de cette intervention consiste, après mise en évidence du trajet fistuleux, dans la dissection des plans tissulaires rectum ou canal anal d'une part, et tissus vaginaux d'autre part, suivie d'une reconstruction complète du périnée plan par plan.

Cette reconstruction permet, après résection de la zone de fistule, de refermer en reconstituant une anatomie normale le rectum et le canal anal (voire le sphincter anal si nécessaire) et d'interposer entre vagin et suture anale, le fascia prérectal et le sphincter anal interne, la myorrhaphie des élévateurs et, selon la hauteur de la fistule, les muscles transverses superficiels et parfois profonds, le noyau fibreux central et le fascia périnéal superficiel.

III.a. Matériel utilisé

Ce sont des fils de suture Monocryl™ 2/0, Monocryl™ 0, Monocryl™ 1.

On préférera le plus souvent des fils résorbables de type Monocryl™, monofilaments et moins inflammatoires dans les suites, mais l'utilisation de Vicryl™, que ce soit pour la fermeture anale ou également pour les différentes étapes de reconstruction des fascias et des muscles, est également possible. Le sphincter anal externe peut également être suturé de la même façon ; l'utilisation de fil non résorbable est source d'infections secondaires et les résorbables lents de retards de cicatrisation.

III.b. Précautions péri-opératoires

Préparation digestive : selon l'expérience de nombreux collègues proctologues, il semble qu'un simple lavement évacuateur la veille de l'intervention soit suffisant pour préparer les tissus. De même, le régime sans résidu semble au mieux inutile et nous en avons abandonné l'usage :

- pas de préparation digestive ;
- lavement la veille de l'intervention ;
- pas de régime sans résidu en postopératoire.

Délai opératoire : le délai entre le diagnostic de la fistule et la date de réparation est essentiel ; une réparation hâtive pour répondre à l'angoisse du diagnostic expose à un risque très élevé de récidive sur des tissus encore très inflammatoires. De plus, pour ce qui concerne les fistules de petite taille et notamment de moins de 1 cm, la moitié d'entre elles cicatriseront spontanément progressivement, de simples soins locaux et la surveillance de la régression progressive des symptômes étant alors suffisants. Même les fistules de plus grande taille cicatrisent au moins partiellement, rendant la réparation secondaire plus facile techniquement. Une réévaluation clinique, voire par rectoscopie au bout de 4 voire 6 mois en cas de situation toujours évolutive, suffira le plus souvent à déterminer si une réparation sera réellement nécessaire.

III.c. Résultats postopératoires

Il est difficile de se faire une idée précise des résultats de ces traitements du fait du faible nombre de ces pathologies dans nos pays et de la rareté des publications, ainsi que de la variété des situations rencontrées.

Pour le traitement des fistules simples, le résultat anatomique est le plus souvent favorable, le résultat fonctionnel est par contre plus aléatoire, avec en particulier un pronostic incertain en ce qui concerne le fonctionnement secondaire du sphincter anal, notamment en cas de réparation en deux temps. Les situations plus à risque de récidive sont celles où le trajet de la fistule n'est pas direct, en particulier lorsque sa cathétérisation n'est pas possible.

III.d. Description technique

Réparation d'une fistule recto-vaginale basse directe ou après mise à plat en un temps

L'indication de réparation de déchirure ancienne plus typique est devenue plus rare dans notre pays mais reste encore primordiale dans de nombreux pays en voie de développement. Ces séquelles sont alors secondaires à un défaut de prise en charge de déchirure complète compliquée. L'aspect observé est celui d'une continuité entre canal anal et vagin (cloaque). L'intervention débute alors comme illustré par une incision transversale de cette région après mise en place des pinces de Kocher et de fils repères, ce qui permet après dissection de retrouver les structures anatomiques décrites dans la suite de ce chapitre. L'aspect

observé serait identique en cas de décision de mise à plat d'une fistule dans un premier temps, suivie après cicatrisation dirigée de la réparation secondaire qui est nécessaire dans les cas de fistule complexe ou très inflammatoire.

Les différents temps de l'intervention sont détaillés dans la vidéo présentée par ailleurs.

III.e. Mise à plat du trajet de fistule

Ce temps de dissection est indispensable afin d'exposer le trajet de fistule, voire de pouvoir réséquer les tissus parfois nécrotiques qui le bordent. Il est possible de tenter une réparation directe sans sectionner en particulier le sphincter anal, afin de tenter de préserver son intégrité et d'éviter d'éventuelles séquelles liées à sa réparation secondaire. L'intervention débute alors par une incision vaginale en regard de la zone de fistule, puis se prolonge par une incision entre tissu rectal et vaginal afin de libérer la zone d'accolement correspondant à la fistule. Cette libération est essentielle afin de pouvoir voir correctement la zone de fistule et préparer les sutures des muqueuses, et surtout les rapprochements de tissus d'interposition qui demandent d'aller saisir latéralement successivement les fascias puis les tissus musculaires.

On peut visualiser cette fistule grâce à une canule en place dans le canal de la fistule. La mise à plat dans les cas de Musset en un temps est effectuée par section directe au bistouri froid.

La suite de l'intervention est commune à ces deux indications.

III.f. Résection de la zone de fistule

Cette résection est facilitée par la périnéotomie médiane, elle consiste en un avivement des berges anales et vaginales et la résection des tissus inflammatoires bordant la fistule. Cette résection doit être économe afin de permettre une réparation avec des fermetures sans tension. En cas de défaut important, une interposition de tissus, le plus souvent selon la technique de Martius, est indiquée.

III.g. Mise en place des fils repères, repérage du sphincter anal

Les fils repères peuvent être mis en place au niveau des limites cutanéomuqueuses pour faciliter le repérage en cours de réparation et

l'exposition. Des pinces d'Allis peuvent également écarter les tissus vaginaux, et le doigt de l'opérateur dans le rectum exposer la zone de fistule. En cas de réparation concomitante du sphincter anal, les extrémités du sphincter anal sont facilement repérées par l'absence de pli anal avec une petite dépression en regard.

III.h. Infiltration vaginale et incision vaginale et périnéale

L'infiltration vaginale vient encore une fois préparer les plans de dissection recto-vaginaux et sous-cutanés au niveau du périnée. Attention à bien repérer le trajet de fistule et à cathétériser auparavant les petits trajets fins pouvant être masqués par une infiltration trop généreuse...

On peut ensuite réaliser l'incision transversale qui suit la limite entre muqueuse vaginale et anale.

III.i. Mise en place des pinces d'Allis

Les pinces d'Allis viennent saisir les berges de l'incision vaginale et sont soulevées pour préparer le plan de dissection recto-vaginal. La dissection du plan recto-vaginal est réalisée au bistouri froid et complétée aux ciseaux. Elle permettra de mobiliser les berges anales afin de reconstituer le canal anal.

III.j. Avivement des berges de la cicatrice anale et reconstitution du canal anal

Les berges anales sont avivées aux ciseaux, au plus juste. Cette réfection est réalisée par rapprochement des berges anales jusqu'à la limite basse de la fistule, ou jusqu'à la limite de la jonction cutanéomuqueuse en cas de Musset, par des points chargeant à la fois la musculuse et la muqueuse anale. Les points sont mis en place de proche en proche. Chaque chef libre est tracté afin de présenter le point suivant. Le dernier point est mis en place sur la partie proximale de la fistule ou en cas de Musset au niveau de la marge anale. Il ne semble pas nécessaire à l'heure actuelle de réaliser des points inversés. Il est même possible de réaliser un surjet simple. Le même surjet est réalisé sur la portion de la fistule du sphincter interne afin de doubler ce premier surjet.

III.k. Réalisation de la suture du sphincter anal

En cas de Musset, on réalise alors la suture du sphincter anal déchiré. Les extrémités du sphincter sont repérées au niveau des fossettes latérales de rétraction signalées plus haut. Une aiguille forte avec un fil de résorption lente permet de charger l'extrémité du sphincter de chaque côté, en allant la chercher en arrière des plis radiés et vers le bas. On s'assure par la simple traction que l'extrémité du sphincter est bien saisie et peut être mobilisée et remise en tension. Les deux chefs sont alors noués sur la ligne médiane. Cette suture « bord à bord » est évaluée comme significativement moins efficace dans une étude randomisée la comparant à une suture avec chevauchement des berges en « paletot ». Pour autant, cette donnée observée dans les déchirures anciennes n'est pas validée pour des réparations immédiates comme dans le cas des fistules. Il est souhaitable, afin de renforcer la solidité de la réparation du sphincter, de prendre à la fois le sphincter mais également la gaine qui l'accompagne qui doit également être remise bord à bord afin d'éviter la tension sur les fibres musculaires.

III.l. Reconstruction périnéale et éventuelle myorrhaphie des élévateurs de l'anus

On peut réaliser une myorrhaphie des élévateurs par voie basse sous la colporraphie postérieure si l'incision médiane a été haute. L'essentiel est néanmoins de compléter la suture par une reconstruction périnéale avec un rapprochement des muscles périnéaux transverses profonds ou superficiels, puis du fascia vaginal et des tissus sous-cutanés. La myorrhaphie sera utile uniquement en cas de fistule haute, ce qui est rare dans ces fistules simples. Idéalement, on aura donc interposé le sphincter interne puis les muscles périnéaux transverses et superficiels, soit trois à quatre plans entre suture rectale et vaginale. C'est cette interposition de plans successifs qui fait toute l'efficacité et le succès de cette réparation tissulaire et un soin maniaque doit être apporté à ce temps de l'intervention...

III.m. Fermeture vaginale puis sous-cutanée et cutanée périnéale par des points résorbables séparés.

CONCLUSION

La cure de la fistule obstétricale recto-vaginale en un temps selon Musset est une technique élégante et très efficace dans le traitement des déchirures périnéales complètes compliquées, et dans les cures de fistules recto-vaginales des deux tiers inférieurs du vagin de petite taille, avec atteinte du sphincter anal externe ou après échec d'une tentative de suture directe. Les patientes doivent néanmoins être averties des risques d'échec toujours possibles ou de séquelles du type défaut de continence anale.

Déclaration publique d'intérêt

Michel Cosson déclare des conflits d'intérêts à type de :

- participation à des boards : Fresenius, Allergan ;
- sessions de formation, workshops, déplacement congrès : Boston Scientific, Allergan, Olympus ;
- deux brevets dans le domaine de la statique pelvienne.

L'étape périnéale après prise en charge d'un cancer gynécologique

B. FATTON*, P. MARÈS
(Nîmes)

Mots clés : syndrome génito-urinaire, sécheresse vaginale, l'après-cancer, estrogéno-thérapie locale

Le traitement d'un cancer gynécologique (organes pelviens ou cancer du sein) garde bien évidemment comme objectif principal la guérison de la patiente avec un marqueur incontournable qu'est le taux de survie.

Néanmoins, depuis plusieurs décennies, si le pourcentage de guérison reste un critère de poids, la qualité de cette « survie » reste un paramètre essentiel, susceptible parfois de faire modifier certains protocoles de prise en charge. Guérir oui, mais pas à n'importe quel prix ! L'oncologie gynécologique inclut désormais le suivi post-thérapeutique qui comprend le volet classique de surveillance de la maladie, le diagnostic des rechutes, mais aussi l'analyse de la qualité de vie. Ce challenge est aujourd'hui le cœur de cible de tous les intervenants dans

CHU Carémeau - Service de gynécologie-obstétrique -
4 rue du Professeur Robert Debré - 30029 Nîmes cedex 9

* Correspondance : brigitte.fatton@chu-nimes.fr

la prise en charge du cancer et une simple recherche PubMed en atteste, avec plus de 5 400 références sur les termes « *cancer survivors and quality of life* ». Les progrès ont été indéniables dans la préservation ou la restauration de cette qualité de vie, aussi bien au plan chirurgical (préservation nerveuse, ganglion sentinelle, etc.) que médical et ont concerné des domaines multiples, dans une démarche le plus souvent multi et transdisciplinaire.

Cette étape, menée en parallèle du suivi carcinologique classique, doit ainsi aider les patientes :

- à prévenir ou à gérer les effets indésirables des thérapies ;
- à optimiser l'organisation au sein de la cellule familiale ;
- à faciliter le processus de réinsertion professionnelle ;
- et à favoriser une autonomisation de prise en charge (soins esthétiques, groupe de rencontre, activité physique et sportive, etc.).

Quand on s'intéresse aux symptômes génito-urinaires après cancers gynécologiques, on constate malgré tout une vraie carence de prise en charge. Pour le gynécologue, médecin de la femme par excellence, la préoccupation d'une bonne santé vaginale et périnéale devrait pourtant être une priorité. Les conséquences d'une atrophie sévère peuvent être extrêmement délétères, responsables de douleurs et impactant très négativement la sexualité. Des signes urinaires sont fréquemment associés, souvent invalidants mais trop souvent banalisés et considérés, après la ménopause, comme une conséquence inéluctable du vieillissement. Il existe aussi parfois une dimension esthétique qu'il faut savoir aborder, comprendre et prendre en charge, et qui fait trop souvent défaut encore aujourd'hui.

L'après-cancer gynécologique abordé dans un dossier complet publié dans les mises à jour du CNGOF de 2013 insistait sur la pauvreté de l'évaluation de la qualité de vie le plus souvent sans la moindre approche sexologique [1].

Une enquête conduite auprès de la *New England Association of Gynecologic Oncologists* en 2007 [2] a révélé que si presque tous les répondants se disaient à l'aise pour aborder les questions de sexualité avec leur patients, moins de la moitié colligeaient les symptômes sexuels d'un nouveau patient et 80 % admettaient ne pas avoir suffisamment de temps pour explorer les problèmes sexuels. Pourtant, l'impact de l'oncologie gynécologique sur la santé sexuelle existe, quel que soit l'organe traité (seins, ovaires, trompes, utérus, vagin, vulve...). L'atteinte de l'image corporelle, directe ou indirecte, et les effets

immédiats ou à distance des procédés thérapeutiques doivent être anticipés, pris en compte et gérés dès le début du traitement avec la participation de l'ensemble des professionnels de santé et de la patiente elle-même, informée de manière simple, claire et objective. Tous les acteurs doivent être conscients de l'importance de la prévention. Nous proposons actuellement une fiche de dépistage lors de la consultation d'annonce permettant de mettre en place une consultation pré-chimiothérapique permettant de proposer des traitements appropriés.

I. L'HORMONODÉPENDANCE DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES ET LA PEUR D'UNE RÉCIDIVE...

Les liens étroits entre « hormones » et cancers gynécologiques ont longtemps été le prétexte à ignorer totalement les troubles trophiques vaginaux et leurs conséquences. Sans entrer dans des débats d'experts ou remettre en cause des convictions profondes (du médecin ou de la malade), il convient de rappeler que des alternatives existent au traitement œstrogénique local et que, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'a pas été démontré de sur-risque de récurrence chez les femmes traitées pour cancer du sein ou ayant un antécédent de cancer du sein et bénéficiant d'un traitement par œstrogènes locaux [3]. La prescription d'une œstrogénothérapie locale se fera dans ces cas après concertation avec le cancérologue et en accord avec la patiente, informée de la balance bénéfique/risque.

II. LE SYNDROME GÉNITO-URINAIRE DE LA MÉNOPAUSE : UNE NOUVELLE APPELLATION POUR DÉSIGNER L'ATROPHIE VULVOVAGINALE

Cette terminologie, issue d'une conférence de consensus de 2013 entre l'*International Society for the Study of Women's Health* et la *North American Menopause Society* et définitivement adoptée en 2014 [4], désigne un cortège de symptômes des organes génitaux et du bas appareil urinaire en rapport avec la chute des taux d'hormones au moment de la ménopause. Ce syndrome, qui décrit initialement les modifications accompagnant la ménopause naturelle, peut aussi

survenir de manière beaucoup plus brutale chez des patientes plus jeunes, après castration chirurgicale ou altération de la fonction ovarienne par un traitement radio et/ou chimiothérapeutique.

III. UNE PREMIÈRE ÉTAPE : ÉCOUTER, REGARDER ET... CHANGER LA FAÇON DE PENSER

La connaissance de ce syndrome et de ses conséquences en termes de qualité de vie est donc un préambule indispensable à une meilleure prise en charge des femmes concernées. Les symptômes sont multiples, de sévérité variable selon les patientes, et concernent la sphère génitale (sécheresse vaginale, irritations, brûlures ou démangeaisons vulvovaginales, saignements per ou post-coïtaux, dyspareunie superficielle et/ou profonde, baisse de la libido) et/ou urinaire (pollakiurie, urgences urinaires avec ou sans fuites, infections urinaires à répétitions, douleur mictionnelle). Des modifications anatomiques sont fréquemment décrites par les patientes : modification de l'aspect des petites et grandes lèvres et/ou du clitoris, rétrécissement introïtal, caroncule urétrale, apparition d'un prolapsus génital.

Une enquête en ligne récente réalisée en Europe et conduite auprès de 3 768 femmes ménopausées [5, 6] révèle que si les professionnels de santé ont parlé de la question de « l'atrophie vulvovaginale » avec leurs patientes dans 62 % des cas, cette discussion n'a été initiée par eux que dans 10 % des cas seulement. La principale raison pour laquelle les femmes n'abordent pas la question de l'atrophie vulvovaginale avec leur médecin est liée au fait qu'elles pensent qu'il s'agit d'un phénomène naturel du processus de vieillissement (42,6 %) ou que ces symptômes, jugés insuffisamment gênants, ne méritent pas une discussion avec le professionnel de santé (26 %).

Les symptômes les plus souvent rapportés sont la sécheresse vaginale (70 %), l'irritation vaginale (32,7 %) et la dyspareunie (29 %). L'atrophie vulvovaginale a un retentissement important sur la fonction sexuelle, avec 72 % des femmes rapportant un impact sur leur capacité à apprécier les rapports sexuels et 59 % des interférences dans les relations avec leur partenaire [6].

Il ressort de cette enquête que 45,2 % des participantes utilisent un traitement spécifique de l'atrophie vulvovaginale au moment de l'étude

alors que 32,1 % sont naïves de tout traitement et que 22,7 % ont eu antérieurement un traitement qu'elles n'ont poursuivi. Parmi les causes justifiant ces arrêts de traitement, on retrouve, outre l'inquiétude face à un traitement hormonal et ses risques carcinologiques, l'idée que les symptômes, à l'instar des bouffées de chaleur, vont se minorer avec le temps. La femme doit être prévenue que la sécheresse vaginale n'est pas temporaire et qu'elle doit bénéficier d'un traitement spécifique. Le rôle du professionnel de santé est ici primordial, car il doit pouvoir informer, rassurer et s'adapter à chaque patiente et l'on comprend aisément que lorsqu'on s'adresse à une femme avec un antécédent carcinologique, cette étape peut être plus complexe encore et souvent consommatrice de temps.

Il existe aujourd'hui des outils d'évaluation spécifiques validés chez les patients avec un antécédent de cancer qui peuvent être une aide importante pour évaluer le retentissement de la maladie sur la qualité de vie et la santé sexuelle en particulier [7].

IV. L'ÉTAPE D'APRÈS : L'INSTAURATION D'UN PROGRAMME DE PRISE EN CHARGE

Cette étape impose un dialogue préalable avec la patiente car il est important d'obtenir son adhésion au protocole de prise en charge. Cette recommandation se justifie par un taux d'abandon des traitements de près de 40 %. Dans une population de femmes avec un antécédent de cancer gynécologique, il existe souvent une appréhension légitime, voire une peur à recourir à une œstrogénothérapie locale. Plutôt qu'une prescription « forcée » il vaut mieux alors, chez les femmes réticentes, proposer un autre type de prise en charge afin d'optimiser l'observance.

Les options thérapeutiques sont multiples et d'efficacité variable selon les patientes, mais cette large offre de soins doit permettre au soignant de proposer une prise en charge susceptible de recueillir l'adhésion de la patiente. Le but de la prise en charge est de rétablir une muqueuse vaginale normale, de rétablir la flore vaginale et les conditions d'une lubrification normale.

Le maintien d'une activité sexuelle régulière a un effet bénéfique sur le vagin (amélioration de la vascularisation et de l'élasticité notamment) [7, 8]. Il faut aussi recommander l'arrêt du tabagisme qui diminue les symptômes. La prise en charge d'éventuels facteurs

psychologiques (dépression, anxiété) ne doit pas être négligée dans le contexte, et un soutien peut s'avérer nécessaire. Outre ces recommandations d'ordre général, il existe plusieurs solutions thérapeutiques pour corriger le syndrome génito-urinaire, dont certaines auront une place de choix en cas d'antécédents de cancer gynécologique. On différenciera les traitements locaux des traitements généraux et les traitements hormonaux des traitements non hormonaux.

IV.a. Les traitements locaux non hormonaux

Les traitements topiques locaux non hormonaux sont à privilégier en première intention chez les femmes avec une histoire de cancer gynécologique : lubrifiants, hydratants, pommade à la vitamine E, à base d'amande douce ou préparation à base d'acide hyaluronique, phytoestrogènes en topiques, huiles essentielles. En pratique, on prescrit souvent des produits hydratants en entretien, associés à des lubrifiants pendant les rapports sexuels. Il faudra bien sûr adapter les soins d'hygiène avec l'utilisation de savons doux et la limitation des toilettes intimes.

La rééquilibration du pH vaginal et la restauration d'une flore vaginale normale représentent une étape essentielle de la prise en charge. Plusieurs études ont analysé le microbiome vaginal et ses modifications induites par la ménopause [9] et la carence œstrogénique.

IV.b. Les traitements hormonaux

Notre propos se limitant aux problèmes périnéaux, nous n'aborderons que très brièvement la question d'un traitement hormonal par voie générale qui se discute surtout en cas de troubles vasomoteurs très invalidants mais qui est très souvent contre-indiqué en cas d'antécédent carcinologique gynécologique, même si sa prescription peut se discuter dans certains cas, en fonction du cancer en cause (vulve, col ou vagin notamment) et en accord avec le cancérologue [10]. L'œstrogénothérapie locale, de par son efficacité démontrée sur l'atrophie vulvovaginale et son innocuité (peu de passage plasmatisque avec les produits actuels faiblement dosés [11]), doit être privilégiée ici. Ceci s'explique par les phénomènes de néovascularisation liés à l'apport œstrogénique. Afin de favoriser la bonne tolérance et l'adhésion au traitement, il est conseillé d'utiliser

des traitements trophiques non hormonaux sur 2 à 3 semaines avant d'introduire les œstrogènes.

L'ospémifène, modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM), a obtenu l'autorisation de commercialisation aux États-Unis en 2013 sous le nom d'Osphena et a été approuvé par l'*European Medicines Agency* en 2014 dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale modérée à sévère [12] chez les femmes non candidates à une œstrognéothérapie locale. Il est prescrit notamment dans le cas de dyspareunie par atrophie vulvovaginale avec une efficacité démontrée à la dose journalière de 60 mg/j [13]. Un traitement androgénique, et notamment des ovules de DHEA à la dose de 6,5 mg par jour pendant un an, serait aussi efficace [14] tant sur la sécheresse vaginale que sur les dyspareunies induites.

IV.c. Les solutions alternatives

Des médications alternatives comme l'acupuncture, la relaxation, la nutrithérapie peuvent trouver leur place ici même si leur efficacité reste controversée [15, 17]. Le laser CO₂ fractionné et le laser Erbium YAG sont des thérapeutiques nouvelles qui semblent pouvoir améliorer les symptômes de l'atrophie vulvovaginale mais dont les résultats sont encore en phase d'évaluation [18, 19]. Il peut se révéler intéressant chez les femmes ayant une contre-indication à l'hormonothérapie locale comme chez les femmes avec un antécédent de cancer du sein sous anti-aromatase. Un travail prospectif récent incluant 50 femmes souffrant de dyspareunie sur atrophie vulvovaginale après cancer du sein a évalué l'efficacité d'un protocole de prise en charge laser avec 3 séances à intervalle d'un mois [20] : 36 % des patientes sont très satisfaites et 40 % satisfaites. Le taux de satisfaction reste à 52 % à 11 mois [20]. L'utilisation de probiotiques avec des lactobacilles (*L. gasseri* et *L. rhamnosus*) est recommandée par certains comme traitements adjuvants, notamment en cas de vaginites récidivantes [21]. La rééducation périnéale et un soutien psychologique peuvent aussi s'avérer bénéfiques.

CONCLUSION

Le syndrome génito-urinaire est responsable d'une altération de la qualité de vie chez la femme ménopausée. Il pénalise encore davantage la femme qui a un antécédent de cancer gynécologique en exacerbant certains effets directs ou indirects des traitements reçus. Dans cette population, sa prise en charge va s'avérer plus difficile avec certains traitements contre-indiqués et des solutions alternatives pas toujours expliquées et/ou proposées de manière claire et objective. Il résulte de tout cela une carence de prise en charge contre laquelle il faut lutter, la qualité de la survie s'imposant aujourd'hui comme un critère primordial dans la prise en charge des cancers.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent être consultants pour Astellas, Allergan, Boston Scientific et n'avoir pas de conflit d'intérêt direct avec la thématique traitée.

Bibliographie

- [1] This P. L'après-cancer gynécologique : recours au traitement hormonal substitutif. Paris : CNGOF 2013:633-647.
- [2] Wiggins DL, Wood R, Granai CO & Dizon DS. Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO). *J Psychosoc Oncol* 2007;25:61-70.
- [3] A.C.O.G Committee on G. P. & Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-6.
- [4] Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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. *Maturitas* 2014;79:349-354.
- [5] Nappi RE, Palacios S, Particco M & Panay N. The REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: Country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016;91:81-90.
- [6] Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M & Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 2016;19:188-197.
- [7] Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK & Kushner DM. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368.
- [8] Falk SJ & Bober S. Vaginal Health During Breast Cancer Treatment. *Curr Oncol Rep* 2016; 18:32.
- [9] Muhleisen AL & Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42-50.
- [10] Faubion SS, MacLaughlin KL, Long ME, Pruthi S & Casey PM. Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:899-906.
- [11] Benoit T *et al.* [Use of local estrogenotherapy in urology and pelviperineology: A systematic review]. *Prog Urol* 2015;25:628-635.
- [12] Palacios S, Mejía A & Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18 Suppl 1;23-29.
- [13] Bondi C *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia and genitourinary syndrome of menopause. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1233-1246.
- [14] Labrie F *et al.* Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-256.
- [15] Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC & Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234-244.
- [16] Dodin S *et al.* Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007410.
- [17] Lethaby A *et al.* Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD001395.
- [18] Athanasiou S *et al.* The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric* 2016;19:512-518.
- [19] Sokol ER & Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2016;23:1102-1107.
- [20] Pieralli A *et al.* Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:841-846.
- [21] Sánchez-Borrego R *et al.* Efficacy and safety of a phyto-SERM as an alternative to hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:350-357.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Neuvième partie
Algies pelviennes



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Qui doit traiter la patiente endométriosique infertile ? Le fiviste ? Le chirurgien ? Le psy ?

M. LACHOWSKY
(Paris)

Résumé

Question plus simple qu'il n'y paraît ! Endométriose et infertilité, lourde charge : les douleurs physiques et psychiques se potentialisent, surtout quand le passé n'a pas toujours été exempt de difficiles événements de vie. Encore plus difficile de craindre d'être cataloguées comme atteintes seulement « dans la tête », donc peu crédibles. Rendons à ces femmes leur dignité de patientes en leur témoignant par notre attitude, notre approche psychosomatique, que l'affection dont elles sont porteuses mérite toute l'attention d'une équipe de soignants où chacun – de sa place et avec ses moyens – va œuvrer pour leur avenir.

Mots clés : endométriose, infertilité, douleurs pelviennes, approche psychosomatique, abus sexuels

Société française de gynécologie et obstétrique psychosomatique
17 rue Carducci - 75019 Paris

Correspondance : lachowsky@orange.fr

Il peut sembler facile de répondre à cette question par une pirouette : les trois bien entendu ! Ne sommes-nous pas des adeptes de la multidisciplinarité ? Mais en la relisant avec attention, le piège apparaît. Tout bien considéré, le terrain est miné, miné par l'asymétrie, asymétrie dans le temps et dans l'espace. Patiente endométriosique infertile ? De ces deux problèmes, lequel a suscité les premières consultations, quels ont été les premiers traitements proposés ? L'infertilité a-t-elle été au premier plan dès le début du parcours de soins ? L'endométriose ne s'est-elle révélée qu'au cours du bilan d'infertilité, ou bien notre « endométriosique » a-t-elle été diagnostiquée – et traitée – avant que le problème d'infertilité n'entre en jeu ? En effet, la chronologie prend ici toute sa valeur, et une lecture attentive de l'énoncé est déjà troublante, entraînant une question de fond : pourquoi cette ordonnance des termes ? L'infertilité apparaît en second, induisant déjà une relation de cause à effet, certes très fréquente. Mais c'est surtout l'ordre proposé au choix, ordre qui est déjà un élément de réponse. En y regardant bien, qu'y soupçonne-t-on ? Notre cas est celui d'une femme infertile (son endométriose), elle va donc avoir recours à la procréation médicalement assistée (PMA) et voir un spécialiste. Étape suivante liée aux constatations diagnostiques du « fiviste », au chirurgien d'entrer en scène. Las ! Elle ne va pas bien : déprime, troubles dans le couple, et pas de grossesse. Si on lui conseillait de voir un psy (de toutes obédiences pour compléter ce terme entré dans la langue) ? Et c'est bien là que cette fameuse question prend toute sa valeur et son importance pour la malade. Car elle n'a, à mon sens, pas lieu d'être : le psy ne saurait plus être considéré aujourd'hui comme un dernier recours, mais devrait bien faire partie de l'équipe soignante dès l'enclenchement des processus médicaux, sans pour cela étiqueter fâcheusement la patiente !

Certes, voilà qui simplifie à l'excès, alors qu'il s'agit ici d'une nécessaire et même indispensable réflexion devant une des maladies les plus troublantes, mais aussi de plus en plus fréquemment retrouvées... depuis qu'on la recherche [1]... Certes, l'endométriose est une maladie du mal-être et du malaise, celui des patientes mais aussi des médecins. Souffrance du passé, douleur du présent, elle affecte les femmes dans leur vie quotidienne comme dans leurs projets. Maladie nouvelle, qui serait pour certains liée à notre monde moderne, alors qu'on en retrouve trace dans des écrits médicaux dès 1690. Elle est pourtant connue depuis longtemps.

Trace certes un peu perdue puisque les historiens de la médecine l'ont longtemps oubliée. En font foi l'*Encyclopédie d'histoire de la médecine* publiée à New York en 1985 [1], ou l'*Étude de Cambridge* [1], qui se veut très complète, sur l'histoire des maladies humaines datant de 1997, qui ne la mentionnent même pas. Or, avant le travail de Rokitanski en 1860, un autre médecin allemand Daniel Shroen en fait la description princeps dans son livre *Disputatio inauguris Medica de Ulceribus Ulceri* en 1690 ; il ne néglige ni l'aspect inflammatoire ni la tendance aux adhérences qui « lient les organes ensemble », ni le risque hémorragique. Il ajoute, comme s'il parlait d'une maladie relativement courante à cette époque, qu'il s'agit là d'une maladie féminine caractéristique de la période de maturation sexuelle selon ses termes. Malgré ou à cause du manque de possibilités scientifiques et sans même notre langage pour les rapporter, cet auteur et ceux qui l'ont suivi tout au long du XVIII^e siècle ont su reconnaître la plupart des dommages et des symptômes de « notre » endométriose, de la douleur à la stérilité. En 1769 Arthur Duff, médecin écossais [2], va jusqu'à insister pour que cette douleur soit bien distinguée d'une dysménorrhée banale et prise sérieusement en considération, qu'elle soit à type d'aiguilles ou de brûlure. D'autres Écossais publiant à Edinbourg en 1776 se disent en présence « d'une affliction qui imprègne tout le système de la femme, produisant des symptômes morbides qui manifestement changent la disposition de tout le corps ». Et l'un d'eux [3] de compatir : « Aux pires stades, cette maladie affecte totalement le bien-être de la malade, son esprit en est complètement brisé et de plus elle vit toujours dans la crainte d'une aggravation, notamment celle des douleurs ou de convulsions. » Outre leurs étonnantes descriptions macroscopiques, nos détectives du XVIII^e siècle, comme les nomme l'historien américain qui a fait cette recherche, Vincent J. Knapp [1], ont été frappés par le caractère intense de la douleur, comparée aux douleurs de l'enfantement, décrite comme insupportable, oppressante, convulsive, atroce et tortueuse, associée à des céphalées, nausées, insomnie et tachycardie, qui ne s'appelait encore que pouls rapide. Si l'un d'eux dit que cette douleur récurrente ou permanente ne pouvait qu'aboutir à l'hystérie, un autre compatit : « Qui ne serait nerveux et hystérique dans le triste état d'angoisse qu'amène cette maladie ? Les femmes sont torturées de douleurs et doivent en plus faire face à la myriade des autres symptômes. » Triomphe du regard et de l'écoute clinique de ces chercheurs d'un autre temps, qui n'ayant pas nos ressources scientifiques ne pouvaient découper en tranches que la maladie et non la malade.

Quant à nous aujourd'hui, qui et que voyons-nous [4] ? Une femme qui souffre de et dans son corps infertile, atteinte d'une affection que nous connaissons de mieux en mieux, mais qui nous conduit parfois à des traitements tant médicaux que chirurgicaux aussi difficiles [5]. Ces femmes qui se sont longtemps senties négligées, et même parfois humiliées, devant l'incrédulité du corps médical et leurs difficiles relations avec leurs proches, ont de nos jours une maladie nommée, donc reconnue et digne d'être traitée. Mais si l'étiquette d'endométriase leur assure une légitimité, elle ouvre cependant sur un questionnement particulier, comme en témoigne le titre proposé. En effet, les différentes théories étiologiques n'expliquent pas tout, et notamment la charge émotionnelle qui caractérise certaines de ces patientes. Elles-mêmes ont tendance à la minimiser parfois, de peur d'être considérées comme « hystériques », au sens injurieux et machiste du terme, de peur d'entendre le fameux « Tout est dans la tête » ! Dans la tête, certes non, mais dans leur histoire, dans leur passé peut-être. Car la vie semble avoir particulièrement maltraité nos patientes venues pour endométriase. Les évènements traumatiques de l'existence semblent sensiblement plus fréquents dans le parcours de ces femmes, qu'il s'agisse de divorces, d'abandon ou de morts des parents, ou de traumatismes physiques et/ou sexuels, d'agressions et de viols dans l'enfance ou plus tardivement, avec mais plus rarement des violences conjugales. L'enquête d'observation que nous avons menée à Bichat en 1998 dans le service de Patrick Madelenat l'objectivait déjà.

Elles n'aiment pas non plus, nos patientes infertiles ou non porteuses d'endométriase, cette hypothèse d'une plus grande fréquence d'abus sexuels dans leur passé, et pourtant ceux d'entre nous, comme Jean Belaisch [6] par exemple, qui ont travaillé sur ce sujet, retrouvent assez souvent chez leurs patientes de dramatiques histoires de vie, allant des attouchements aux abus sexuels incestueux, traversant dans l'angoisse et le non-dit toute leur enfance ou adolescence. Non-dit, ou plutôt non-reconnu, mais parfois connu et nié par un proche ou plus difficile encore, par la mère, elle-même sous emprise et terrorisée. Le rôle du gynécologue est ici capital. Si la parole ne guérit malheureusement pas l'endométriase, elle est un sérieux atout. On sait que l'examen gynécologique, ou même sa crainte, lève parfois les verrous de défenses pourtant anciennes, et il n'est pas si rare d'entendre murmurer sur la table d'examen : « C'est la première fois que j'en parle ».

Empathie et attention afin de saisir ce moment, ce désir d'ouverture – je dirais presque pour ne pas le rater – pourront alors, en symbiose avec pharmacopée et chirurgie, assurer la prise en charge globale de cette maladie, ou plutôt de ces femmes. Ces femmes qui, selon A. Audebert notamment, ne seraient peut-être pas tout à fait des femmes comme les autres. Sous le trait d'esprit perce une vérité difficilement explicable – n'est-ce pas fréquent ? – et pourtant constatée, au grand dam de nos patientes qui refusent de se voir ainsi cataloguées et en appellent à leur chirurgien, celui qui de ses yeux a vu, objectivé et opéré leurs lésions.

Écoutons-les encore et toujours, nos patientes : elles nous le confirment, l'endométrieose est souvent cause de dyspareunie et la vie de couple s'en ressent, comme elle se ressent des problèmes de l'infertilité. Contraintes d'exams, de dates, douleurs liées aux traitements, changements corporels mal vécus, tout contribue à troubler la vie sexuelle et l'intime de ces femmes. Mais les troubles sexuels et relationnels ne sont pas seulement dus aux localisations de la maladie mais aussi à la grande souffrance psychique de ces femmes. Leur proposer alors le soutien d'un psychologue n'est pas les rabaisser ou les psychiatriser, mais bien les prendre en compte dans tout ce qui les fonde, psyché et soma. Écouter ce qu'elles manifestent par leur corps, entendre ce qu'elles ne peuvent pas toujours mettre en mots, n'est-ce pas leur donner toutes les chances de réparation ? Réparer, ou plutôt aider à cicatriser leurs blessures psychiques, sous-tendra la réparation chirurgicale et médicale, la rendant ainsi plus efficace. Médicale ? Les traitements psychothérapeutiques, avec ou sans prescription médicamenteuse, sont partie intégrante de notre arsenal de professionnels de santé et y avoir recours assez tôt permet souvent l'amélioration d'un état dépressif, une meilleure tolérance psychologique et même physique aux traitements. La ménopause induite a ainsi besoin d'être « parlée », comme la prise de poids, comme l'intervention parfois lourde et comme le désir d'enfant. Ces femmes sont doublement atteintes, sinon plus encore. Leur corps leur fait défaut, il les trahit. À la douleur de l'infertilité, conséquence souvent révélatrice de leur maladie, s'ajoute le sentiment fréquemment mentionné de dégradation de leur image corporelle, de changements qu'elles ressentent, non sans raison parfois, comme un vieillissement prématuré. N'est-ce pas là une des pires blessures narcissiques dans notre société vieillissante, certes, mais si marquée par le culte du « jeunisme », blessure encore exacerbée par l'attente incertaine et l'insatisfaction profonde du désir d'enfant non comblé ? Douleur

physique, douleur psychique, elles ne s'additionnent pas, elles se potentialisent mutuellement, perturbant notre patiente jusqu'au plus profond d'elle-même, et bien entendu dans sa relation – et ses relations – avec son monde extérieur.

Travail en commun, l'approche de ces femmes blessées dans leur corps et souvent fragilisées par leurs espoirs déçus repose aussi sur cette fameuse écoute attentive et empathique, conjugée selon les besoins ou l'état avec la pharmacopée et la chirurgie. Modèle de médecine psychosomatique, cette prise en charge globale de ces femmes et de leur maladie est sinon une guérison, du moins une assurance vie sur leur avenir ! Il n'est sans doute pas simple d'être femme et de vivre ces situations orageuses, pas simple non plus de souffrir par et dans son corps de femme [7], encore moins simple de devenir mère dans ces conditions. Il n'est peut-être pas simple non plus, pour le soignant, de trouver cette juste place et cette bonne distance que nous évoquions. Et voilà que l'introduction en forme de pirouette trouve sa justification : les trois intervenants, le fiviste, le chirurgien et le psy ont chacun leur moment pour entrer en scène, leur rôle à jouer, en trio, duo ou solo selon les besoins, et toujours pour le plus grand bien de la patiente. Ne serait-ce pas là une juste définition de notre rôle de soignant ?

Selon *L'Ecclésiaste*, il y a un temps pour tout. Et pour tous ?

CONCLUSION

En conclusion, que dire de cette surprenante affection, l'endométriose ? Tous les mots à la mode n'y suffiraient pas : mystérieuse, défi à la médecine basée sur des preuves, multifactorielle, psychosomatique, liée au stress, aux conséquences imprévisibles, et j'en passe. Une phrase de Raymond Devos me semble parfaitement illustrer cette scientifique algèbre truffée d'inconnues. En effet, dit-il, comment identifier un doute avec certitude, si ce n'est par son ombre ?

Pourtant, trait d'union entre médecine et chirurgie, parlant par le sang, la douleur et l'infécondité, elle est un peu à l'image de ce qui nous a poussés à devenir les soignants des femmes, cette envie de réparer là où nous ne savons pas encore guérir, doublée du désir de dire non à la douleur et oui à la vie.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt pour cette publication.

Bibliographie

[1] Knapp VJ. How old is Endometriosis? *Fertility & Sterility* 1999;72(1):10-14.

[2] Duff A. *Dissertatio inauguralis medica de metritide*. Louvain-Haak, 1769.

[3] Brotherson L. *Dissertatio... de utero inflammatione ejusdem*. Edimburgh: Balfour and Smellie, 1776.

[4] Fritel X, Fauconnier, Chapron C. *Algies pelviennes chroniques de la femme*. Orientations thérapeutiques. EMC Elsevier 2006.

[5] Lachowsky M. Endométriose. In: Lachowsky M & Winaver D. *Aspects psychosomatiques de la consultation en gynécologie*. Paris: Masson, 2007.

[6] Belaisch J et al. *Endométriose*. Paris: Masson, 2005.

[7] Lachowsky M. La douleur, douleur au féminin. In ouvrage collectif Meslin M, Proust A, Tardan-Masquelier Y. *La quête de guérison*. Paris: Bayard, 2006:282-298.

Algies pelviennes aiguës

M.É. SANSELME-CARDENAS¹, J.R. RABANEL²
(Clermont-Ferrand)

À propos de deux embolisations pour hémorragie de la délivrance

Un lieu, un moment pour subjectiver cette douleur hors sens
Quelle place pour le psy en médecine de pointe ?

Travail à partir de deux entretiens des présentations cliniques
du CHU de Clermont-Ferrand

1. 43 rue Blatin - 63000 Clermont-Ferrand

2. 32 rue Blatin - 63000 Clermont-Ferrand

Correspondance : sanselme-cardenas@orange.fr, jrabel@orange.fr

Mots clés : douleur aiguë et psy, embolisations, algies pelviennes aiguës, subjectivité douleur aiguë, douleur hors sens, lieu pour subjectiver, hémorragies de la délivrance

Je suis très heureuse de participer à cette séquence de psychosomatique pour sa seconde année d'existence, après la création de la commission de psychosomatique dont je suis responsable. Mes collègues cofondateurs et moi-même sommes heureux de pouvoir échanger désormais, depuis cette année, avec nos collègues de la Société française de gynécologie et obstétrique psychosomatique. Nous serions heureux et très intéressés par la participation nombreuse des membres du CNGOF à cette commission spécialisée.

J'ai choisi de parler des algies aiguës, et j'ai même tenu à ce que les algies pelviennes aiguës figurent en tant que telles dans notre après-midi sur les algies pelviennes, car on adresse souvent aux « psy » des femmes souffrant d'algies chroniques avec l'idée, l'impression, que c'est de cela, l'algie chronique, dont le gynécologue va être encombré, cela que le gynécologue ou le médecin va devoir passer aux « psy ».

Sur ce point déjà, bien que défendant la spécificité du rôle du psy, je pense que le médecin ne doit jamais laisser de côté, écarter, cet aspect psychique de son travail, et qu'il ne doit passer le relais aux « psy » que quand quelque chose l'arrête dans la prise en charge du patient, quand quelque chose lui paraît au-delà de sa compétence, de sa formation, ou que son propre ressenti de son retour sur lui, de la relation qu'il a avec ce patient, l'interroge ou le dérange de manière inhabituelle.

À l'inverse des algies chroniques, les algies aiguës sont souvent laissées sans soutien « psy », considérées comme relevant de la pharmacopée, de l'action pharmacologique d'urgence, de la sédation, voire de l'anesthésie sans qu'on leur accorde une place dans la psychosomatique ou dans la relation médecin/patient.

Aussi ces exemples de douleur violente, aiguë, dramatique qui aurait pu avoir des conséquences graves sans le moment d'échange qui a été rendu possible, dans ces deux cas, par le dispositif mis en place au CHU de Clermont-Ferrand, pour dire la souffrance engendrée par les gestes nécessaires de ces deux embolisations, m'ont paru para-

digmatiques de l'enseignement que les patients peuvent nous apporter et importants à rapporter aujourd'hui.

En effet, ces conséquences psychologiques de la douleur violente aiguë auraient pu être évitées, en dépit de l'urgence, par la considération qu'on aurait dû avoir de ce moment dramatique pour les patientes. La situation d'urgence a d'ailleurs été tout à fait reconnue dans les deux cas par la patiente, ainsi que les contraintes inhérentes à la situation ; le professionnalisme n'a jamais été remis en cause par elles.

Il m'est donc apparu essentiel de présenter ces cas comme étant, certes, paradigmatiques de la nécessité de ne jamais séparer le corps et l'esprit, le psychisme et l'organisme mais aussi de l'importance d'une écoute bienveillante, d'une place faite aux dires d'un patient, à sa plainte de sujet, pour éviter d'en arriver à ce que sa plainte ne puisse se dire qu'en justice.

DITES-LE MOI, DEMANDEZ-MOI AVANT DE LE FAIRE

M.É. SANSELME-CARDENAS

I. Introduction

Monique est une patiente à qui on a proposé de participer à la présentation devant son **désir de parler** et de **dire combien elle avait souffert depuis son accouchement**. Elle s'est tout de suite saisie de la proposition. C'est une dame qui est revenue au CHU alors même qu'elle n'était plus hospitalisée quand l'entretien a eu lieu. Un certain ressenti commençait à s'installer et plus tard elle m'a dit qu'elle serait peut-être allée plus loin dans le besoin de se plaindre si la proposition de cet entretien n'était pas arrivée là, juste au bon moment.

Cette présentation est paradigmatique à la fois de ce que peuvent être les effets d'un traumatisme, ici causé par le contexte dramatique et par là même hostile d'une douleur violente, **et à la fois paradigmatique de l'importance des relations entre les soignants et les soignés**, ici conditionnées par l'urgence vitale. Alors j'ai préféré prendre comme support les paroles mêmes de la dame en ce qui concerne la douleur, pour ne pas dépasser mon temps, plutôt que de

reconstruire le cas. Ce sont ces paroles de la dame en elles-mêmes qui font l'enseignement de cette présentation si particulière qui a duré presque une heure trente.

« Est-ce que je commence chronologiquement ou par ce qui m'a fait le plus souffrir autant moralement que physiquement ? Elle pleure.

L'analyste : Commencez donc par la chronologie.

Ma grossesse s'est bien passée, mon conjoint était très présent, c'était « notre » grossesse et « notre » accouchement ».

Elle raconte avec émotion et plaisir son accouchement.

« J'ai accouché sans cale-pied, à l'ancienne, c'était merveilleux.

Après ça a commencé, le placenta ne venait pas, pourtant je forçais, mais je n'avais plus de force.

On m'a endormie pour l'enlever et quand je me suis réveillée, ça n'allait plus. En une journée, j'avais tout vécu : l'anesthésie, la perfusion, l'accouchement, **c'était de l'agression au niveau du corps et de l'esprit**. Je me suis réveillée, je n'ai pas compris. Je pensais être dans un endroit de repos, pour récupérer, mais il y avait beaucoup de monde, des médicaments. **La douleur était là. Douleur n'est pas assez fort pour exprimer ce que je ressentais, c'était atroce.**

On m'appuyait sur l'utérus, je ne comprenais pas pourquoi ils appuyaient. Je leur disais « dites-le moi, avant d'appuyer, avant de me toucher ».

Ils sont allés chercher mon conjoint en lui disant que je faisais une crise d'angoisse, **je n'ai jamais vécu une douleur comme ça**. Je ne le voyais pas, mais je le sentais, il me caressait le front. Lui il a vu l'hémorragie.

Elle pleure.

C'est ça le moment le plus difficile. Je lui ai dit que je me sentais partir.

L'analyste : C'était l'hémorragie ou la douleur qui provoquait ce sentiment de mort ?

Je le sentais au niveau cutané. Et malgré la douleur et la morphine, j'entendais ce qui se disait.

J'avais l'impression que mon esprit partait avec l'anesthésie, il y a eu un blanc, ce n'est pas le même effet que la morphine où il y a une perte de sensation du corps et dissociation d'avec l'esprit.

L'analyste : Avant, aviez-vous des idées, des images ?

Je sais que je souhaitais mon bébé.

Mon conjoint m'a dit « Monique c'est la morphine, laisse-toi aller ».

Je pleurais, j'étais en colère. Je ne sais pas si c'était la morphine, la douleur.

Si je n'étais pas venue ici par hasard aujourd'hui, ça m'aurait manqué de ne pas pouvoir déposer. J'ai vécu ça de l'intérieur, mon conjoint de l'extérieur.

J'ai entendu les conversations, d'aller chercher des sacs, des poches de sang pour la transfuser, de la transférer... J'avais les yeux fermés, c'était un choix, mais j'entendais. **J'avais l'impression qu'on ne s'adressait pas à moi.** J'aurais aimé qu'on m'explique. Je crains ce qui est transfusion, piqûre... Je suis douillette. Alors, l'accouchement ça allait, l'anesthésie encore, mais après, je me disais « Monique, où vas-tu ? Où vas-tu finir ? » C'était irréel.

L'analyste : Et votre conjoint ?

Il était auprès de notre fille, il a fait ce qu'il a pu.

Le SAMU était très au point en technicité, j'ai été très bien prise en charge. Le corps médical n'est pas du tout remis en question. Il est arrivé très vite. J'avais grande confiance.

L'analyste : On a fait le tour du moment le plus douloureux, alors est-ce que maintenant on peut revenir à avant, dans votre histoire, par exemple dans votre enfance. Avez-vous déjà vécu une panique, une grande angoisse ?

Oh je suis stressée comme une jeune maman, je m'inquiète pour mes filles. Une crise d'angoisse comme celle-là ? Jamais.

L'analyste : Il y a des choses que vous n'aimez pas, les transfusions, perfusions...

Oui, c'est vrai, je suis très nature. Lorsque j'ai mal, je prends au plus du paracétamol, je gère ma douleur. C'est vrai, tout ce qui s'est passé, **ça m'a agressé au niveau du corps. Je pense que si des mots avaient été mis dessus...**

Je n'ai pas arrêté, j'ai fait un peu la guerre. Je crois beaucoup à la respiration.

Lorsqu'on m'a enlevé les pansements, ça ne paraît rien, mais quand le corps est douloureux, au niveau de la peau échaudée, je leur ai dit « Attendez, que je reprenne une contenance ». Quand j'expirais, d'avoir participé, j'étais présente, active, ça allait mieux. « **Mettez des mots sur ce que vous faites, dites-le-moi si vous allez me faire mal** ». Mardi matin, on m'a proposé une toilette, j'étais douloureuse sur tout le corps, mais non, je leur ai dit de me laisser tranquille.

L'analyste : Vous avez déjà eu des douleurs ?

Non, j'ai tout eu d'un coup. Je n'ai pas été opérée, pas perfusée.

L'analyste : Et votre première grossesse ?

J'ai beaucoup souffert. L'accouchement a duré dix-huit heures, j'ai eu une péridurale. Mais la douleur de l'hémorragie, on la pense différemment, ce n'est pas du tout pareil.

Les autres stress, je les calmais par la respiration.

L'analyste : D'où vous vient cette technique de respiration ?

C'est une technique vocale, de chant, on respire par l'abdomen, ça détend.

L'analyste : Ça c'est un atout personnel, mais là ça ne vous a pas servi.

Pour l'hémorragie, non, j'étais submergée par la douleur, je ne pouvais pas canaliser. Il est important d'avoir le choix d'avoir l'information ou pas. Ça m'a manqué, de mettre des mots sur les choses cela me rassure, cela me permet d'être acteur.

L'analyste : Vous croyez en l'efficacité du langage et de la parole.

Oui c'est être en relation. Là c'était le fait d'être regardée, le sentiment que le corps est regardé mais pas la personne.

L'analyste : D'où tenez-vous cette conviction personnelle de l'efficacité de la relation, de la parole ? Les mots et les paroles sont importants pour vous. Je ne vous ai pas demandé quel est votre métier ?

Je suis psychologue clinicienne. Mais je suis ici en tant que Monique. J'ai fait mon mémoire sur la question du regard : « Voir autrement ».

Pour mon conjoint, c'est plus dur de mettre des mots. Je pense que ça a été dur pour lui de m'entendre lui dire : « Je me sens partir ». Il a beaucoup souffert, plus psychologiquement. Il faut qu'il évacue. C'est un bon papa. Lorsque je suis partie avec le SAMU, nous avons échangé quelques mots qui n'appartiennent qu'à nous, je suis partie tranquille, je savais qu'il s'occuperait bien des filles...

L'analyste : Si vous aviez à résumer ce que vous vouliez transmettre, vous le diriez comment ?

Je vais le systématiser beaucoup... (un silence) : « de me regarder ».

II. Élaboration

Je vais reprendre d'abord la part du traumatisme liée à cette douleur

Il est à noter, pour ce qui concerne le vocabulaire, que **la dame n'emploie jamais le terme de peur** même quand elle évoque le moment critique de l'hémorragie qui l'amène à l'intervention et **elle n'emploie pas non plus le terme de mort**, alors qu'elle en court le risque de manière tout à fait réelle.

Pour ce qui est de la peur, **elle parle plutôt d'angoisse**, ce qui est sûrement beaucoup plus exact pour elle puisque le réel qui est en jeu n'est pas cadré : la peur se ressent dans la réalité. On a peur d'un objet de la réalité, alors que l'angoisse c'est devant un réel au sens de la psychanalyse, c'est-à-dire devant quelque chose de personnel, ce qui

nous amène à distinguer la réalité et le réel. La réalité est de l'ordre de l'objectivité, du perçu, du rationnel, alors que le réel est aussi bien de l'imaginaire que du symbolique. C'est la réalité psychique de Freud, le fantasme que la psychanalyse a repris.

Le fait qu'elle n'utilise pas le terme de mort confirme l'impression donnée **qu'elle n'avait aucune conscience du fait au moment où elle risquait réellement de mourir**. Elle n'acquiert cette idée que petit à petit, d'abord avec **son mari** qui cependant dès son retour du service d'embolisation **avait signifié son décalage par rapport à ce qui s'était passé** et lors de la présentation. Elle parle encore de ce traumatisme avec lui.

Un autre point à souligner, **quand il s'agit de traumatisme, est l'importance des répétitions**. Son discours était fermé, chaque boucle était une répétition à l'identique revenant sur la douleur et formant une chaîne signifiante.

Il est à noter également **l'importance de la gestuelle de cette dame** avec des moulinets du poignet, quelques fois de l'avant-bras, comme un rituel qui peut s'intégrer à cet élément de répétition, tout comme sa **connaissance du chant qui est une respiration volontaire, mesurée**.

Pour ce qui concerne **la douleur corporelle**, nous avons été très surpris par son **intensité terrible** mais surtout par le **décalage de son acmé**, entre le moment où il était médicalement attendu, et le moment où la dame l'a ressenti. Pour elle, il y avait là comme une agression massive et quelque chose se répercutait dans tout le corps. On peut le résumer dans ce qu'elle nous a dit : « J'ai tout eu en une journée ».

Cela n'est pas sans questionner fortement à son sujet. **Qu'est-ce que cela est venu faire résonner ?**

Elle fait bien la différence, dans son analyse personnelle des faits dans ce traumatisme, entre l'expérience sous anesthésie où elle ne sent rien – « c'est le vide » – et l'expérience sous morphine, où là elle éprouve la dissociation du corps et de l'esprit.

Au total, on a retrouvé les moyens de défense habituels lors d'un traumatisme : l'angoisse comme défense contre le réel, et discours stéréotypé et répétition en boucle, comme bouchon face à cette angoisse, face à ce défaut de savoir, elle qui tamponne autant qu'elle peut toujours avec du savoir presque comme un rituel.

III. Quelle conséquence enseignante peut-on tirer de cette présentation pour la part relationnelle ?

On peut rattacher deux éléments à la douleur et à l'angoisse qu'elle rencontre dans cette difficile expérience.

Le premier c'est **l'insistance avec laquelle elle souhaite être prévenue de chaque chose**, c'est-à-dire la **volonté de mobiliser le savoir** et de réclamer à **l'autre de passer par une demande d'autorisation pour le contact avec son corps**, ce qui aurait sans doute rendu les choses plus supportables pour elle.

Ce besoin de donner son autorisation s'associe à ce qui est un objet fondamental pour elle et qui passe par lui : le regard. **Que son corps ne soit pas seulement l'objet et le véhicule des gestes utiles pour la soigner mais que le regard permette que sa présence en tant qu'être humain soit prise en compte**, en dirigeant vers elle la parole qu'elle demande.

Le second c'est que si sa plainte était réelle, comme elle a pu l'exprimer, ce qui lui a permis de sortir progressivement de l'enfermement dans le labyrinthe du traumatisme, **à aucun moment elle n'a remis en cause ni l'autorité médicale ni ses compétences** ; la confiance était totale. **Seule une relation particulière entre l'équipe et elle a manqué à la dame** pour pouvoir accepter, dans son corps d'abord et dans tout son être après, les intrusions agressives, voire violentes, que son état médical nécessitait.

On peut puiser dans la psychanalyse, la médecine et la philosophie pour essayer de comprendre ce qui se passe quand le sujet semble s'éclipser.

Le dernier enseignement de Lacan me paraît essentiel pour bâtir le lien entre médecine et psychanalyse ; **tel que je le comprends, il ne part plus du seul langage mais du corps tout entier et de la jouissance, de ce corps qu'il faut pour jouir**. La vision contemporaine du corps en philosophie aide à la compréhension de sa genèse chez l'être parlant et à celle de sa problématique en médecine.

Dans ce cas clinique qui retrace un événement de corps grave, traumatisant pour cette patiente, et qui s'est traduit par son impossibilité à subjectiver l'événement, quel est le mécanisme de cette non-subjectivation?

Pour comprendre, essayons de rapprocher en l'inversant ce qui conduit à la non- subjectivation de cet événement pour elle et ce qui fait

progressivement la subjectivation du corps d'un sujet dans un parcours de vie.

Qu'est-ce qui, dans cet événement, a empêché ce corps d'être « son corps de l'intérieur », qu'est-ce qui n'a pas abouti, entraînant la dissociation, on pourrait dire entraînant le dualisme que nous rejetons quand le corps fonctionne normalement ?

On peut, comme Merleau-Ponty, placer dans le corps lui-même l'esquisse d'une subjectivité. Dans son comportement moteur, le corps a une intention motrice qui se termine par un geste ou une parole qui sont des actes se situant non dans **l'espace divisible, géométrique, mais dans l'espace de la motricité corporelle** qui est autre et qui est **singulier**. Acte, au sens de geste aussi bien que de parole, la parole étant un acte comme un autre et arrivant à un moment déjà tardif de la subjectivation du corps mais qui prend une place très importante par la suite chez l'homme, être parlant. Cela laisse penser toutefois qu'il y a déjà eu d'autres façons de subjectiver le corps, de manière a-réflexive puis pré-réflexive, sans passer par la conscience qui s'analyse.

Cela aide à comprendre la subjectivation qui va affecter le corps. Par quels actes le corps arrive-t-il à se donner des caractères qui sont ceux de la subjectivité que Descartes n'accordait qu'à l'esprit par l'acte de décision mais que Merleau-Ponty a essayé de penser aussi comme précédant la décision ? Ce qui fait le corps propre, ce sont ses actes, le corps se fait sujet en agissant.

La subjectivité du corps s'installe progressivement, la formation de ce corps propre provient d'une habitude de soi, une habitude d'images plus fréquentes et plus proches qui donnent une certaine stabilité et présence à cet espace qui devient le corps d'une part et le reste du monde d'autre part. L'intégration du corps et de son espace se fait avec le temps, puisqu'il y a primat du temps sur l'espace d'une part et primat de l'action d'autre part, puisque c'est l'acte qui est la façon de se constituer du corps propre.

Avec Bergson et Hegel, on peut avec le primat de l'action, attribuer au corps une forme de subjectivité, puisque dans ce cas-là on lève l'hypothèque de la nécessité de la représentation pour affirmer la subjectivité. Si on peut affirmer l'existence d'une subjectivité sans représentation préalable, alors le corps peut se voir attribuer des traits subjectifs.

Cela me semble important pour le cas de notre patiente. À l'état normal, l'expressivité du corps lui donne des caractères de subjectivité et de plus, comme la mémoire, le corps est un sujet qui ne néantise pas.

Il « sait » que quelque chose a été vécu. Par analogie avec cette constitution du corps propre qui est du temps, dans cette présentation, on voit comment à l'inverse, quand le corps cesse d'agir, n'est plus guère qu'un objet, le temps s'arrête, se fige, ne s'intègre pas ; la temporalité se dissocie.

Chez cette dame, on voit qu'il s'est produit comme une stase ou un retard à l'intégration, le temps s'est arrêté puisque les phénomènes spatiaux et temporels ne se sont pas « placés » dans son corps simultanément, au sens élargi de temporalité que donne Merleau-Ponty. Elle a senti les choses qui se passaient dans « son corps » sans pouvoir les rapporter dans le temps, ni à sa mémoire ni à sa « conscience totale » et elle a besoin de temps pour reconstruire l'espace de son corps qui a subi l'événement.

« Son » corps est ce qui me fait dire qu'elle est redescendue dans le pré-réflexif, pas dans l'a-réflexif ni bien sûr dans l'a-personnel. Elle n'intègre pas ce qui se passe dans le corps qu'elle sait être le sien mais qu'elle ne ressent plus comme le sien. Elle ressent encore le corps comme corps propre mais comme si elle était en surplomb, d'où la sorte de dissociation. Comme le corps propre est contemporain de l'apparition de la subjectivité, il y a bien un reste de subjectivité de la dame, même à ce moment-là et c'est ce qui fait qu'elle se plaint *a posteriori* de n'avoir pas été traitée comme sujet.

Preuve que le corps, quand il fonctionne normalement, le fait de manière moniste.

On peut se poser la question de la persistance dans le corps et de la répétition ensuite dans le corps ou dans la vie, ainsi que la question du corps inconscient.

Elle n'est pas redescendue complètement vers une sorte de sens premier kinesthésique, mais tout de même **vers un sens du toucher qui prime** pour elle dans le récit par son côté agressif, alors qu'il pouvait être utilisé par son côté positif : prendre sa main par exemple, car elle a choisi en réanimation de fermer les yeux, elle pour qui le regard compte tant ; il lui reste ce qu'elle entend. Et dans ce qu'elle entend, elle espérait des paroles qui expliquent, qui s'adressent au sujet, alors que ce ne sont que des mots inquiétants qui lui parviennent au milieu de sa douleur.

Le rapport de soi à soi de la patiente a changé, elle n'a plus ses habitudes de corps qui font son soi, elle n'a plus ses habitudes de l'espace qui est le sien, elle n'a plus de possibilité de bouger, elle ne peut plus faire les actes qui font que son corps est. Cela doit participer

du traumatisme avec l'impression d'étrangeté dont parle Freud et poussée à l'extrême puisqu'il s'agit de son propre corps qui lui paraît étrange. Il lui manque le caractère d'unicité de son corps qui redevient un bras qu'on soulève, une jambe qu'on pique, avec un reste de « soi » qui assiste à tous ces gestes. La fonction de synthèse que Descartes attribue au « je qui pense », Merleau-Ponty l'accorde au corps, elle peut être non réflexive, la corporéité est synthétisante par elle-même, c'est une synthèse motrice, pratique. Étant synthétisante, elle est temporalisante et par là spatialisante ; elle reforme le corps. Le temps se structure par l'acte, la temporalité c'est la façon dont le corps structure ses actes.

Alors quand pour cette dame les actes du corps s'arrêtent au moins en partie, que la synthèse motrice ne se fait plus, le temps s'arrête et son corps et son espace propre lui deviennent étranges, voire quasi étrangers. Le sens interne qui nous permet de nous reconnaître et qui depuis Aristote est pensé comme temporel, lui échappe, elle ne se reconnaît plus de l'intérieur il y a comme un surplomb qui s'installe.

Parallèlement, l'inconscient, qui lui ne connaît pas le temps – le temps qu'on compte – reste à l'œuvre et peut élaborer des formations qu'il restituera plus tard. La patiente, au cours de la présentation, a conscience que c'est une chance pour elle de pouvoir s'entendre dire ce qui sort petit à petit dans l'entretien. Elle le dira plusieurs fois, elle évitera peut-être le refoulement et les formations de l'inconscient propres aussi au traumatisme.

J'ai revu la dame par la suite.

Elle m'a dit qu'elle n'avait pas oublié, qu'elle y pensait encore de temps en temps comme à un moment difficile mais qui est de moins en moins douloureux.

Elle n'a pas refoulé, elle a pu mémoriser et elle peut faire appel de temps en temps à cette mémoire. Le « traumatisme » comme disait Lacan a pu se reboucher, il n'y a pas un vide, il y a un événement douloureux mémorisé donc subjectivé, qui appartient au corps-sujet.

Il faut cependant penser que **si les mots lui avaient été dits, cela aurait permis que les choses soient vécues à un niveau supérieur, supérieur non sur le plan du jugement mais sur un plan d'élaboration supérieure, plus tardif et moins enfoui, celui du langage, qui dans le cas de cette dame aurait désamorcé le traumatisme.**

Le regard interrogatif ou explicatif du personnel en pleine action aurait pu aussi remplir cette fonction de permettre au corps d'être en actes et non d'être seulement objet qui subit et ainsi de permettre au temps de se dérouler. Mais elle avait choisi de fermer les yeux.

IV. Conclusion

Je dirai seulement que cet entretien montre à l'évidence que le **discours fermé généré par le traumatisme ne permet pas l'interprétation du phénomène vital et qu'il n'y a pas de subjectivation spontanée de ces traumatismes.**

Un entretien est un lieu possible pour un début de subjectivation.

Ce cas montre aussi la **nécessité pour le personnel d'entendre la demande des patientes** : pour cette dame, demander l'autorisation du contact avant de faire un geste médical et avoir un regard sur elle-même pas seulement sur son corps.

LA DOULEUR COMME VIOLENCE QUI NE SE DIT PAS

J.R. RABANEL

Il s'agit d'une dame de 32 ans primipare, qui a accouché huit jours auparavant.

Elle a passé son congé prénatal dans sa famille à Clermont-Ferrand, où elle avait prévu d'accoucher, son mari ne pouvant être présent à ses côtés pour raison de mutation professionnelle. Au troisième mois de grossesse, la découverte d'un risque accru de trisomie 21 avait généré des inquiétudes, le temps que le risque soit écarté par une amniocentèse. Elle était confiante. Sa mère et sa grand-mère n'avaient-elles pas accouché sans problème ? Et lors de la dernière visite avant l'accouchement, on lui avait dit que tout s'annonçait très bien. La dame évoque la préparation à l'accouchement comme un temps d'idéalisation « entre layette rose ou bleu » qui accentue d'autant plus « la violence de la naissance ». « Le jour et la nuit, dit-elle ».

L'accouchement se complique et tout bascule. Une césarienne est décidée en cours de travail d'accouchement par suite de l'arrêt de la dilatation. Bien pire, le sanglage d'un utérus atone doit être pratiqué à la suite, afin de contenir et arrêter - mais en vain - une hémorragie qui nécessite le transfert en réanimation au CHU pour pratiquer le traitement qui s'impose, une embolisation.

La dame a commencé par dire la violence du traumatisme qu'elle venait de vivre.

Elle raconte : « La césarienne sous péridurale déclenchée est une anesthésie qui laisse des sensations. Vous sentez qu'on vous ouvre. Après, très très violente, la sensation d'être dans un bateau au milieu d'une tempête. Vous vous sentez remuée. Ça allait crescendo dans le choc. Je n'ai jamais été hospitalisée. Que faisait l'utérus ? Je perdais du sang. On pesait la quantité que je perdais. Je n'étais pas inquiète pour moi, mais j'ai fini par demander s'il y avait un traitement ou si c'était plus compliqué que ça. On m'a dit qu'il y avait un traitement, ça m'a rassurée. J'ai décidé : montez-moi en réanimation au CHU. J'ai vu alors mon mari inquiet. Je n'avais pas trop envie de le regarder pour être concentrée, forte. Je n'ai pas voulu l'embrasser pour ne pas pleurer. »

De retour à la maternité, c'est en voyant son mari qu'elle a senti l'angoisse qu'il avait éprouvée. Elle réalise alors seulement qu'elle a été en danger : « J'ai vu qu'on avait tenu chacun de notre côté. Moi j'étais

prise dans l'action, mais à lui on avait dit de ne pas s'inquiéter, que mes jours n'étaient pas en danger ».

En chambre double pendant trois jours, elle se plaint de ne pas avoir la force de s'occuper du bébé. Elle en est coupable, alors que l'enfant a été désiré. Elle se plaint aussi de la présence de sa voisine de chambre : « J'aurais voulu me retrouver en tête-à-tête avec mon mari. » À sa demande, elle est alors placée en chambre seule pour mieux se reposer.

« C'est un déclic. Accoucher par césarienne, subir une « embolisation », ça arrive. La réalisation de la chose par rapport à moi, à lui, c'est là le début du travail de ce qui nous est arrivé », dit-elle.

De cette mauvaise rencontre, la dame sort angoissée et coupable.angoissée face à l'enfant pourtant désiré. Coupable de ne pas avoir la force de s'occuper du bébé.

Des coordonnées familiales, la dame dira : **« Ma mère a 62 ans, elle est en instance de divorce après des années pas très heureuses. Je n'ai plus de contact avec mon père. Ma famille pour moi, c'est ma grand-mère, ma mère, mon mari. J'ai rencontré mon mari au lycée en seconde ; cela fait quinze ans qu'on se connaît, il ne m'a jamais déçue, il pense que mon père est malade. »**

De sa position dans le couple parental, elle rapporte : **« C'est de ma mère dont je suis le plus proche. Avec ma mère, on a vécu les mêmes choses. Du fait de mon père volage, ma mère a beaucoup souffert. J'étais énormément impliquée dans les problèmes du couple ».**

Elle rapporte la violence du père vis-à-vis de sa mère et d'elle-même : **« Vers huit à neuf ans, je désirais qu'ils divorcent. Ils n'avaient rien à faire ensemble. J'ai des souvenirs d'images physiques intolérables. Des souvenirs de mésentente constante. Paradoxalement, quand vous êtes enfant unique, vous en tirez des avantages. Vous êtes un moyen de manipulation. J'étais plutôt proche de mon père, enfant. Pendant l'adolescence, je me suis rapprochée de ma mère. Il m'est arrivé que moi aussi ça me tombe au coin du dos. Normal que vous vous en preniez une bonne. »**

Telle est l'identification phallique de la petite fille à son père, renforcée à l'adolescence en une position virile qui la place comme partenaire tyrannique de la mère.

Actuellement, les parents sont en instance de divorce pour la seconde fois.

La première remonte au début de l'activité professionnelle qui avait amené la dame à quitter la ville de ses parents. À peine était-elle partie que sa mère retournait vivre avec le père. « Je me suis dit : ce

n'est pas possible ! » Elle était obligée de voir son père pour voir sa mère.

Depuis un an, une deuxième procédure de divorce a été engagée par la mère qui a porté plainte pour violence conjugale. La dame a témoigné. Elle ne supporte plus la faiblesse de celle-ci par rapport au père. Elle ne supporte plus la présence de son père qui lui inspire mépris et violence. Elle lui a caché la naissance du bébé et ne veut pas qu'il « vienne entacher ça ! » Elle ne redoute pas d'affronter son père. Elle l'a déjà affronté. Ça lui a forgé le caractère, pense-t-elle.

« Mon père, aujourd'hui en retraite, était inspecteur de police. Moi, je suis inspecteur du Trésor public, dit-elle. »

Elle acquiesce lorsque je l'invite à prendre le temps de réaliser ce qui lui est arrivé.

« Une de mes craintes, c'est d'être trop marquée, de ne pas avoir le courage d'un deuxième bébé. On est enfant unique tous les deux ».

Elle exprime la crainte de rencontrer les mêmes difficultés. Elle se sent choquée, mais reste convaincue que c'est en parlant que ça finira par aller. « D'ailleurs, je me suis déjà dit, à propos de mes parents, qu'il faudra que j'en parle ; sans parler d'efficacité, c'est quelque chose à quoi je crois, dit-elle. »

Lorsqu'à la fin de la présentation je lui demande si elle a eu des rêves depuis la naissance de son fils, elle répond :

« Je crois que j'ai rêvé de lui plusieurs fois. C'était une présentation. Il y avait des amis... »

I. Les leçons du cas

La présentation a bien montré comment la dame essaie de répondre à l'urgence, comment elle s'applique à suivre, en reprenant pour elle-même, ce qui se passe. Elle ne maîtrise rien, mais elle fait face. C'est l'image d'un débordement. Elle est dans l'action. Elle ne peut détourner son regard des images qui se succèdent en série. Elle transmet une impression forte avec le même sens de l'application qu'elle a mis à vivre les événements.

La première partie de la présentation est marquée par ce style concentré, appliqué, d'une parole proche de l'écriture, où la plainte n'est qu'à peine formulée. La dame se concentre sur elle-même. Elle narre les événements traumatiques avec de grandes qualités d'explicitation, une richesse de vocabulaire, une certaine finesse, un sens de la construction, une application même à construire. On peut souligner les boucles en retour dans son récit, caractéristiques d'un traumatisme

que l'on peut considérer comme un **signifiant tout seul, qui de n'être pas articulé, trouve ensuite sa solution, ou son atténuation dans l'articulation langagière**, l'articulation à un autre signifiant. C'est une façon de rendre compte du soin extrême de rédaction mentale chez cette dame. On la voyait absorbée, extrêmement appliquée à dire. Par moment, on pouvait même avoir l'impression que ce qu'elle disait l'était moins pour être entendu que pour être articulé par elle-même. Elle croit dans les pouvoirs de la parole. Mais, et c'est un point important à souligner nous semble-t-il, **elle croit dans les pouvoirs de la parole moins comme message adressé à l'autre que comme exercice d'articulation personnel**.

Lorsqu'elle se recentre sur son couple, c'est pour constater qu'ils n'ont pas vécu de la même manière ce moment. En même temps qu'elle s'appuie sur ce qu'a vécu son mari, elle s'interroge pour savoir s'il n'a pas manqué d'aide dans la solitude qui a été la sienne. Deux solitudes pour un même événement. Deux vécus différents.

Une fois la narration faite, vient, avec l'épisode de l'échange des regards entre les époux, le temps de la subjectivation. L'urgence passée, il faut recoller les morceaux. Viennent alors les plaintes à propos de la chambre double, la présence de la voisine de chambre, la fatigue, le bébé lui-même, les difficultés de l'allaitement, le souhait de parler avec son mari, qui attestent que le début du travail de subjectivation de l'horreur de cette mauvaise rencontre est commencé.

C'est ensuite la seconde partie de la présentation, avec le retour du traumatisme dans l'enfance, lié à la violence du père, et sa place à elle dans le conflit parental. On retrouve là encore le devoir de parler. C'était plutôt du premier traumatisme dont la dame voulait parler. Peut-être lui servait-il de diversion par rapport au traumatisme actuel ?

Peut-être fallait-il le traumatisme actuel pour traiter par la parole celui de l'enfance ?

Ici, le style de l'entretien est différent. La dame tranche, revendique, accuse. Elle a subi les événements, là encore, mais elle est là beaucoup plus active.

La constellation familiale est réduite au minimum. Par contre, la violence est toujours présente.

Elle était sur la défensive. Même quand elle décrivait cette violence et quand elle décrivait la douleur, elle ne semblait pas perdue. **Elle conservait une volonté de maîtrise** pour ne jamais laisser s'exprimer dans le corps le moindre affect, tout au plus le dire, et cela toujours avec des mots appropriés et soft, des mots qui mettent la distance. **On a entendu sa voix neutre tout au long de l'entretien. Elle**

contrastait avec son affirmation plaintive d'être une personne émotive mais sans émotion dans la voix, même quand elle décrivait ses premières relations avec son bébé, toujours sur la défensive, utilisant rarement le « je », préférant le « vous » de généralité. Elle se dit émotive, ce qui ne l'empêche pas de s'opposer à son père, de « l'affronter », de contester son autorité : « Le fait d'être père ne justifie pas ses comportements ». Elle retrouve dans cet accouchement quelque chose de la violence de son enfance. **Mais sa peur ne se manifeste jamais, elle lui est méconnue.** Elle n'en a pas conscience. Elle n'a pas manifesté le moindre signe de peur sur son visage ou par son corps au souvenir de la violence, tout en disant que ça lui tombait dessus. Elle n'a pas eu la pleine conscience de ce qu'elle a vécu comme hémorragie de la délivrance, comme étant une cause majeure de la mortalité en couches. Elle n'intègre pas ce qui lui arrive. Elle ne peut pas avoir l'idée de mourir, la vision de son mari l'en détourne. Par contre l'idée de la mort lui revient lorsqu'elle dit : « Est-ce que j'aurai le courage d'en avoir une deuxième ? »

II. La relation à l'enfant

L'enfant a peu de place dans le discours de la dame. Sa grande fatigue la tient à distance des premiers soins à donner. **Son attitude inaffektive à propos de l'allaitement en dit long sur sa difficulté. Elle dit de son enfant :** « C'est un bébé qui a beaucoup de force. Tonique. **Il tire beaucoup. Il est fort. Il mord fort** », soulignant la violence dans la tétée. Venant de l'enfant, cette violence est acceptée par la dame, en tout cas pour le moment.

III. Conclusion

Les dames font bien la différence entre ce qu'elles ont à supporter et ce qu'il est possible de leur éviter. Elles ont une conscience claire de l'utilité de la présence médicale pour leur venir en aide. Parfois, elles souhaiteraient que celle-ci s'exerce différemment. L'abord technique le plus performant est toujours souhaité mais s'ajoute la demande d'y être associée comme sujet acteur.

L'épreuve de la souffrance comporte en elle-même le choix entre ce que le sujet peut faire par lui-même et ce qu'il ne peut pas faire par lui-même et qui l'amène à devoir en passer par l'autre. Souvent

la réponse de cet autre se réduit à une aide technique, matérielle, efficace, le plus souvent de nos jours avec les progrès de la médecine.

Ce que nous enseignent les présentations cliniques, ce sont des réponses autres que matérielles, *motérielles*, comme dirait Lacan, qui consistent à mettre des mots dessus. C'est ce que les dames viennent parfois rappeler.

L'enseignement des deux cas montre comment deux sujets se conduisent différemment dans l'épreuve de la souffrance.

Dans le premier cas, la dame réagit en faisant corps avec ce qui se produit et qui la dépasse. Elle suit. Sa maîtrise consiste à faire face à ce avec quoi elle a à faire. Elle s'associe au plus près aux événements traumatiques qu'elle rencontre. Elle supporte. En plus de l'assistance technique médicale qu'elle attend, elle demande de l'aide en faisant crédit à la parole. Elle ne s'en tient pas à un « faire brut ». Elle demande que le « faire » soit encadré par la parole, **que la parole s'interpose entre le « faire » et « l'épreuve de la souffrance » et par là elle ménage un espace pour y loger sa subjectivité.**

Elle croit dans le pouvoir analgésique de la parole, dans le pouvoir tampon, dans le pouvoir d'amortir le choc, dans la fonction de défense de la parole. Elle a souhaité revenir à la maternité pour dire cela.

Évidemment pour cette dame, il y a un lien à l'autre qui est plus fondamental encore que la parole, c'est celui de l'image.

Dans le second cas, l'accent est mis sur un autre point que nous avons découvert durant l'entretien. Ici ce n'est pas la croyance dans les pouvoirs hypnotiques, analgésiques de la parole, mais **c'est la parole comme un devoir de dire oublié et qui, à l'occasion de l'accouchement, va pouvoir s'accomplir. Ce dont le sujet se souvient, à la différence du cas précédent, c'est de l'expérience d'un traumatisme ancien.** Le sujet était en dette de parole de n'y avoir pas eu recours lorsqu'il aurait fallu. Aujourd'hui qu'elle a failli mourir en couches, elle se souvient qu'elle aurait dû parler de ce qu'elle avait connu comme difficultés avec ses parents.

Ces deux constructions amènent à adopter des conduites différentes.

Les présentations cliniques ont leur intérêt pour les soignants comme pour les patients, pour ceux qui y assistent également. C'est ici que les outils de la psychanalyse peuvent avoir leur place.

Une présentation clinique, en effet, se caractérise par l'établissement d'une construction que chacun interprète pour lui-même et à laquelle il donne les conséquences selon l'éthique du désir.

Il s'agit davantage d'apprendre du sujet lui-même plutôt que de lui apprendre quelque chose, en se montrant docile à ce qu'il dit. Que l'analyste se présente avec modestie à cette expérience est un gage de son succès. Commencer par repérer les inventions du sujet pour les reprendre, c'est dire oui, c'est prendre le symptôme comme solution et en prolonger l'impact.

IV. Terminons par ceci :

Freud propose, dès ses débuts, une théorie psychanalytique de la douleur. Elle est basée sur une approche matérialiste de l'appareil psychique que Freud construit dans « *L'Esquisse d'une psychologie scientifique* » [1]. La douleur est pour Freud un fait réel.

Au sixième paragraphe de cet ouvrage, p. 326, intitulé « La douleur », Freud définit celle-ci comme l'« *irruption de grandes quantités Q dans le système Ψ* ». Cette irruption est à l'origine du couple déplaisir/douleur. Au paragraphe douze, p. 338 : « L'épreuve de la souffrance », Freud rend compte de la différence entre déplaisir et douleur, non par l'augmentation excessive des stimuli, mais par la provenance des quantités d'excitations. L'augmentation provient de l'extérieur pour la douleur, de l'intérieur pour le déplaisir.

Lorsqu'avec la seconde topique Freud reprend le thème de la douleur, dans « *Inhibition symptôme et angoisse* » [2], c'est pour la rapporter cette fois à une effraction pulsionnelle plutôt interne qu'externe, cf. p. 100.

Ces thèses ont de nos jours encore toute leur pertinence et permettent de mettre en parallèle plus qu'en opposition les conceptions de Freud dans sa première et dans sa seconde topique.

Dans l'abord de la question de la douleur, l'œuvre de René Leriche marque un avant et un après, une véritable rupture épistémologique. La douleur n'apprend rien. Elle est inutile, même pour le diagnostic du médecin. Elle peut même être elle-même source d'erreur diagnostique. René Leriche va attacher sur son nom toutes les techniques contre la douleur.

Le rapprochement du thème de l'inutilité de la douleur pour la science avec celui de l'inutilité de la jouissance avec Lacan caractérise son dernier enseignement.

Nous avons interrogé la place du psy non pas dans les cas de douleurs chroniques, ce qui est admis pour leur retentissement psycho-affectif et comportemental. En effet de nombreux psys interviennent efficacement dans les centres de traitement de la douleur depuis les années 1990, grâce à l'impulsion donnée en France à la lutte contre la douleur par M. Douste-Blazy.

Nous avons interrogé la place du psy dans les cas de douleurs aiguës que nous avons rapportés. La fonction de la présentation clinique nous a paru ouvrir une possibilité utile de subjectivation après coup, d'une irruption de jouissance insymbolisable sur le moment.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Freud S. Esquisse d'une psychologie scientifique. In: La Naissance de la psychanalyse, S. Freud, traduit par Anne Bergman, 1956, PUF, collection Bibliothèque de psychanalyse (4^e édition, 1979).

[2] Freud S. Inhibition, Symptôme, Angoisse. Traduit par Michel Tort, 1951, PUF, collection Bibliothèque de psychanalyse (6^e édition, 1978).

Entre corps et parole

J. REBOUL
(Montpellier)

Résumé

Entre corps et parole, le symptôme trouve sa place pour parler encore de ce que les mots ne peuvent porter. L'être humain nous rappelle que son corps n'est pas seulement un corps physiologique mais un corps habité par le langage qui fait signe d'un sujet. Le médecin, comme l'analyste, reçoit la demande de son patient qui lui suppose le savoir de lui révéler les secrets de la guérison. L'histoire singulière d'un cas clinique nous fait entendre qu'une maladie est toujours celle d'un sujet. Et qu'un symptôme est une possibilité pour retrouver un élan de vie et de liberté, si le sujet veut ce qu'il désire.

Mots clés : corps, langage, sujet, symptôme, soin, désir

Gynécologue et psychanalyste, membre de l'École de la cause freudienne
8 rue de la salle - 34560 Poussan

Correspondance : reboulj@wanadoo.fr

INTRODUCTION

Entre corps et parole. Ces quelques mots se sont imposés, il y a longtemps, pour transmettre ce que mes premières patientes infertiles faisaient entendre au gynécologue. L'expérience analytique, aujourd'hui, a éclairé ma route. *Le savoir médical ne peut avoir des effets sur le corps que si l'on tient compte dans ce corps parlant de la dimension du sujet humain dont il fait signe.*

I. LA QUESTION DU CORPS

Elle nous rapproche plus qu'on ne le pense. Au début de ma pratique, je remarquais que les femmes infertiles, dans la singularité de chaque rencontre, exprimaient leur demande d'enfant, leur souffrance, les paradoxes de leur désir. Elles témoignaient que leur corps n'est pas seulement un corps physiologique mais un corps habité par le langage qui fait signe d'un sujet humain. Cette révélation ne m'a apporté aucun apaisement mais la certitude que le clinicien qui l'entend ne peut plus être tranquille. Une intranquillité bienfaisante, certes, qui m'a conduit à nommer l'enfant de la femme infertile : l'enfant de l'impossible. La clinique me confronte à la surprise, à la singularité, au cas par cas qui offre un enseignement nouveau porté par les patientes elles-mêmes. Une clinique qui m'invite, dans le plus grand respect de la technique, à entendre dialoguer la science et la vie.

Le titre de l'un de mes premiers ouvrages, concernant mon témoignage et mes interrogations dans la situation d'infertilité, s'est alors imposé sans que j'en perçoive toutes les résonances : *L'impossible enfant-Entre corps et parole* [1].

Je me suis rapproché peut-être du Docteur Lacan parce qu'il n'a jamais voulu substituer la psychanalyse à la médecine. Il disait que la psychanalyse était « la queue de la médecine ». Au-delà de cette métaphore et de sa connotation phallique, j'entendais aussi que la queue est un prolongement, un reste. On coupe parfois la queue d'un animal, mais il y a toujours un petit reste dont l'importance est plus grande que ce que l'on croit... à ceci près... que l'animal humain est un être de langage. Et quand il parle, une partie de ce que porte sa parole lui échappe. Le lapsus, l'oubli le révèlent. Il existe donc une faille, une béance entre corps et parole qui témoigne de l'inconscient.

Introduite chez l'animal humain par le langage, le symptôme tente de lui suppléer. Mais le symptôme n'est pas que souffrance dont le sujet se plaint. Il peut être aussi à son insu une source de satisfaction. C'est aussi cela qui concerne le médecin dans son acte. Et c'est aussi cela dont témoignent nos patients. Quand une femme, deux ans après notre première rencontre, est venue me remercier de ne pas avoir été enceinte, ma position de clinicien face à la demande de guérison s'est relativisée.

Le médecin ne tient sa place que s'il prend en compte le langage. Quand il entend que quelque chose d'autre parle en même temps que les mots. Une patiente est-elle une malade quand elle entend et nous fait entendre qu'elle est plus attachée à son symptôme qu'elle ne le dit ?

Je m'étais laissé convaincre de pratiquer une IAC dont l'indication était, j'en conviens, bien discutable. Les nombreuses courbes thermiques de Renée témoignaient d'une ovulation très régulière. Cet argument avait été exploité pour me convaincre... mais le jour où je devais intervenir, le couple n'était pas au rendez-vous.

Quinze jours plus tard, je reçus une courbe thermique : la date d'ovulation présumée était pointée bien en évidence et celle de la ponte ovulaire était signalée en rouge. Elle avait eu lieu huit jours plus tard !

Aucun mot n'accompagnait cette information.

II. CORPS PARLÉ, CORPS PARLANT

Mon parcours clinique confirme sans cesse que le corps n'est pas qu'un organisme. Dans la relation amoureuse, les plages du corps sont plus près d'une carte du Tendre que d'une plage d'anatomie. Les limites du corps que découpe le langage sont loin de l'animalité qui concerne l'instinct. Il existe un reste illimité, propre à chacun. Il est dans la queue de la médecine, indéterminé [2]. Le lieu d'une satisfaction intime. Au fond, le corps est présent, objectivement présent, mais aussi incorporel. C'est notre histoire qu'il raconte. Certes, il présente des signes mais plus encore. Il nous parle de nos rencontres depuis le commencement mais aussi de nos perceptions avant même notre naissance. Ce corps est donc **parlé** avant d'être **parlant**.

La part inaccessible de chair que l'enfant a perdue en naissant hante l'être humain qui ne cesse de la chercher par l'effet de la demande. C'est par là que la demande est la fille du désir. Mais quand

les progrès scientifiques donnent l'illusion de maîtriser la vie, ils rencontrent la société de consommation et son insistance à combler le désir qu'elle confond avec le besoin. Ce n'est pas une critique de la science, que nous avons choisi de servir, c'est la reconnaissance de la dérive du scientisme. Le vrai scientifique respecte l'énigme. Dans la situation d'infertilité, « l'enfant à tout prix » comme comblement du manque n'est pas dans le sens de la vie. Les femmes infertiles ne cessent de me le rappeler.

Aujourd'hui le droit à la santé, le droit à l'enfant, le droit à la naissance, à la mort, à la transplantation d'organes – un utérus maintenant pour combler ce qui manque – en appellent aux biotechniques qui vont plus vite que ce que l'être humain ne peut supporter. Ce mouvement, cet impossible, ce réel, cet incomblable appellent la médecine non plus à une dimension morale qui concerne l'universel, mais éthique qui est le séjour du singulier. Et c'est à l'éthique, séjour du singulier, que le médecin confie ce que la science ne peut résorber. Je laisse là des considérations qui tendraient vite à privilégier une théorisation psychanalytique. J'ai simplement souhaité vous rappeler combien la clinique dont je témoigne par la situation d'infertilité m'a conduit à un inévitable rapprochement de la médecine et de la psychanalyse.

L'illustration clinique est essentielle pour placer ces considérations sur le terrain de la vie.

III. MONIQUE ET CÉLINE

C'est l'histoire d'une mère et d'une fille confrontées à l'énigme du féminin et du maternel dans le jeu des identifications qui renvoient chacune d'elle à son impuissance, à son symptôme et à sa question : qu'est-ce qu'une femme ? Qu'est-ce qu'une mère ?

Monique a 40 ans. Elle a trois enfants, deux filles et un garçon. Elle me consulte pour un contrôle après une IVG qui, dit-elle, « s'est bien passée ». Sa fille cadette, Céline, a 18 ans. Elle part de la maison pour s'installer en couple, à l'étranger, loin de sa famille. Elle n'a jamais dissimulé ses conflits avec sa mère dont elle a toujours évoqué l'attitude dégradante et destructrice à son égard. Freud parle de « ravage maternel » : « c'est une mère sans amour... même pas un baiser... raconte Céline. Enfant, elle ne m'a jamais bordée le soir. Elle n'a jamais entendu que j'avais besoin d'être aimée. »

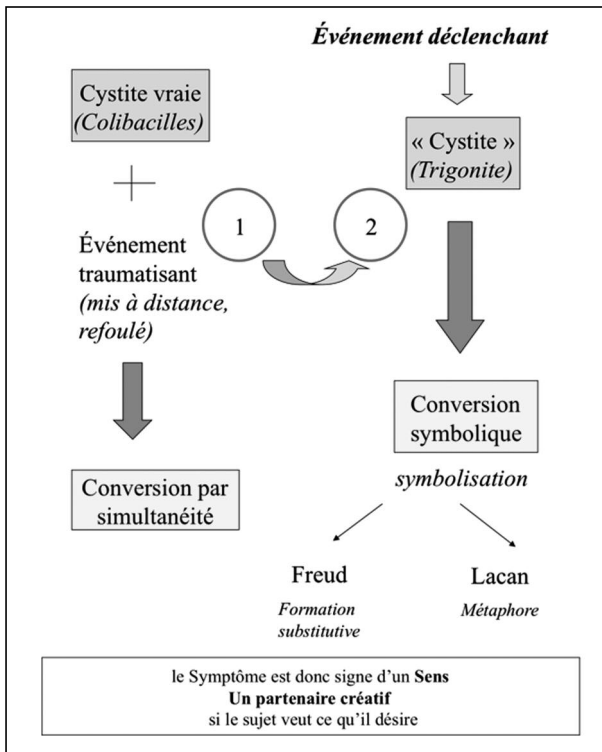
Mais la demande d'amour auprès de l'homme qu'elle a choisi n'est pas entendue. Il paraît ne pas s'intéresser à elle. Une infertilité du couple s'est installée trois ans après et Céline insiste pour avoir un enfant. Un long parcours s'engage vers la PMA.

Monique a toujours mis à distance les relations conflictuelles avec sa fille. Et si elle laisse échapper une confidence, elle s'empresse de la confier au refoulement des pensées.

Elle m'a consulté, il y a dix ans, pour une cystite à colibacilles, violente et douloureuse. C'est au cours de cet incident que sa fille lui a annoncé son départ et lui a dit : « Je veux vivre ma vie de femme et de mère ».

Monique me consulte aujourd'hui pour une cystite à urines claires où la symptomatologie douloureuse est dominante. Cet événement la conduira dans un parcours étendu à des explorations multiples et toutes négatives dans lesquelles elle s'est enfermée (Figure 1).

Figure 1 - Corps parlé, corps parlant



Cette reprise des symptômes où domine la douleur est apparue dans des circonstances bien particulières. Céline, de retour dans la région, est venue me parler de sa fille de huit ans : « Au début, je ne l'ai pas touchée, je ne l'ai pas sentie... je reproduis les schémas de ma mère. Il est vrai que nous l'avons entendu dire qu'elle ne voulait aucun enfant...

Je ne sais pas, poursuit Céline, si j'aurais dû avoir un enfant...

Est-ce qu'on peut naître sans talent de mère pour en être ?

Qu'est-ce qu'être mère ? Qu'est-ce qu'être femme ?

Ce message, Monique l'a entendu. Car Céline dès son retour l'a rencontrée. C'est celui que sa fille lui a transmis quelques jours avant le cycle infernal de ces trigonites et de ses douleurs pelviennes recommencées...

Monique trouvera une solution pour offrir quelque chose à quelqu'un qui le demande : son mari, frappé d'une infirmité motrice, a besoin de soins constants. Monique l'accompagne et l'aide à exister...

Céline réactive ses troubles anxieux et dépressifs dans une période ménopausique que les médecins objectivent pour l'aider. Elle a trouvé un homme qu'elle aime et lui témoigne l'amour qu'elle attendait. Mais ce qu'elle éprouve dans son corps réveille ses questions. Peut-être va-t-elle décider d'un accompagnement... pour en parler.

Ce cas nous offre un grand enseignement clinique.

La première cystite de Monique coïncide avec le départ de sa fille. Le terme de « cystite » est marqué dans le corps de Monique et associé aux signifiants de « féminité et maternité » que le discours de Céline lui a fait entendre au moment de son départ. Et quand, 10 ans plus tard, Céline vient montrer à sa mère ce qu'elle est devenue, à son tour, dans son rôle de femme et de mère avec sa fille de huit ans, les signifiants, dont la trace est inscrite dans le corps de Monique, *sont élevés au rang de symptôme*, par la métaphore de la *cystite* et de la *douleur*.

Le premier événement traumatisant, par l'effet du langage de Céline sur le corps de sa mère, faisait de ce corps un *corps parlé*. Le deuxième événement, par la conversion symbolique de Monique, fait de son corps, *un corps parlant*.

Cet aspect-là illustre peut-être ce qui se manifeste comme une ambiguïté dans le discours psychosomatique, quand il sépare le psychisme et le somatique. Cette histoire nous fait entendre qu'on peut distinguer deux pensées, deux psychismes : l'un qui fait partie du corps, percuté par le langage et qui se traduit quand on parle comme si le corps sécrétait la pensée. Alors qu'il ne s'agit que de *ce qui s'est écrit* sur le corps par une lettre propre à chacun. Et que chacun exprime à sa manière. C'est une *pensée extérieure*.

Et si plus tard ça parle. Si « le principe pensant », l'activité de notre pensée, s'exprime de l'intérieur et vient même nous surprendre, par un geste, une perception, un mot, un regard, c'est bien parce que ce corps a été parlé, écrit, marqué par le langage qu'il devient un corps parlant. Ce réveil de la parole est dû à certains mots et pas à d'autres.

IV. LE MÉDECIN ET LE SOIN

Le médecin qui vous parle ne s'est pas éloigné du soin auquel il reste fidèle. J'ai relativisé simplement mon désir de guérir pour respecter le désir de mon patient.

L'un de mes amis, psychiatre et psychanalyste, l'un des premiers à manifester très fort son intérêt pour ma démarche, m'a mis en garde sur ce qu'il percevait comme un risque d'affaiblir ma fonction de soignant par l'écoute psychanalytique. Je le rassure. Ces quelques mots aujourd'hui sont aussi ma réponse.

L'appel du corps, dans le soin, est en première ligne.

Écouter et entendre n'affaiblit pas chez le médecin la dimension du soin. Je ne renie pas aujourd'hui ce que j'écrivais il y a bien longtemps à propos de l'examen du corps. J'évoquais la surprise, l'émergence, l'éclosion, la naissance d'une parole dans cette rencontre clinique à corps présent. Où parfois, au cours de l'examen, la véritable motivation de la rencontre se révèle : l'angoisse fondamentale de ne pouvoir dépasser la mort en donnant la vie. Et si je n'arrivais pas à théoriser que cet espace vide, entre corps et parole, était la source de tout élan de vie, j'osais dire simplement que le travail du médecin était à mi-chemin entre le travail d'analyste et le travail du praticien. Une sémiologie de la relation s'imposait face au concept étiologique.

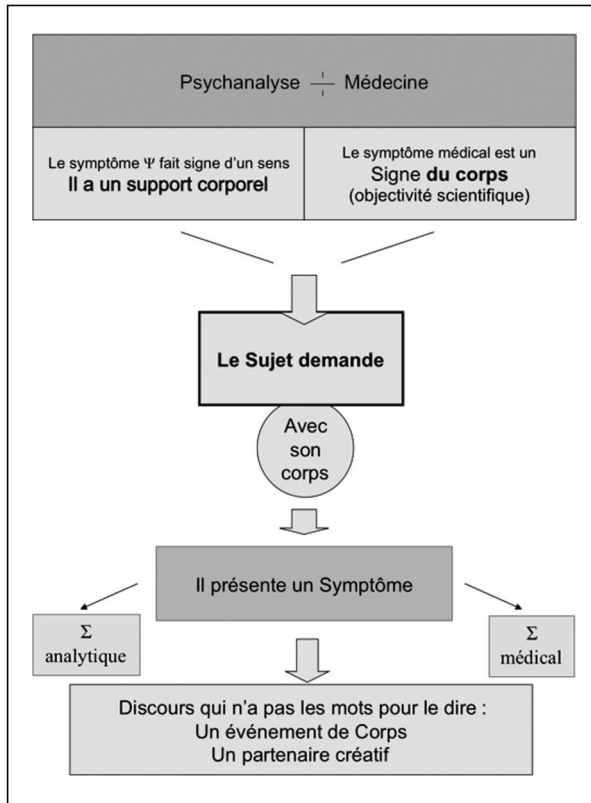
Entre corps et parole, il y a donc un espace. Un incommensurable, un irréductible, une faille. Le symptôme est à cette place-là. C'est une suppléance, une illusion. Mais bienfaisante.

La clinique vise ce qui passe par le corps, ce qui se sent, qui s'éprouve quand quelque chose d'indicible s'y manifeste. Quand l'impossible est rencontré. *Entre corps et parole* la clinique nous offre d'entendre l'inconscient par ses effets. Elle nous offre la lecture du symptôme au-delà même du sens. Car au-delà de la métaphore, *le symptôme sert aussi à quelque chose*. Il ouvre sur la vie par une perte de satisfaction – de jouissance – si le sujet y consent. Pour un élan de vie qui fait du symptôme un partenaire créatif.

Mais il n'est pas qu'une métaphore, il sert à quelque chose. Il préserve la dimension créative car il présente aussi un irréductible. Il permet à chacun, s'il veut ce qu'il désire, de changer son destin. L'impossible enfant est à cette place-là. Il n'est pas comblant, il laisse place au désir. *L'impossible enfant* prend toujours le pas sur l'enfant à tout prix. Car la vie survient si l'on respecte son mystère (Figure 2).

Parfois j'ai eu envie d'aborder la rencontre par d'autres moyens pour transmettre quelque chose de son ineffable ; du vide qu'elle préserve et que les mots ne peuvent porter [3-5].

Figure 2 - Psychanalyse et médecine



Mais cette démarche m'a révélé que c'est au corps poétique que je m'adressais. Ce corps de femme que j'avais déjà rencontré et qui, dans ma pratique, tient une place importante en clinique.

L'histoire de Monique et de Céline nous offre encore une réflexion clinique d'un grand intérêt : l'énigme du féminin et du maternel ne peut se résoudre par un savoir chez l'autre. Elle ne peut être éclairée que par sa propre expérience.

Ce travail aujourd'hui n'est pas un programme. Une sensibilisation, tout au plus, pour que chacun de nous n'oublie pas que le corps humain n'est pas qu'un corps physiologique, mais un corps habité par le langage qui fait signe d'un sujet. La clinique nous apprend que la place vide, entre corps et parole, est occupée par le symptôme, métaphore singulière du souffrant avec laquelle il parle. Et qui représente aussi bien un partenaire pour chaque être humain s'il choisit de s'en servir pour rencontrer la vie.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Reboul J. L'impossible enfant-entre corps et parole. Desclée de Brouwer, Paris, 1999.

[2] Reboul J. L'impossible enfant - L'infertilité est-elle une maladie d'amour ? DDB, 2001.

[3] Lacan J. Entretiens dans des universités nord-américaines. Yale Université, Scilicet 6/7, 24 novembre, 1975, p 18.

[4] Reboul J. Kaoru-une écriture concertante venue du ciel. Livre CD avec Jean Reboul et Joëlle Faye (chanteuse), Lucie editions, Nîmes, 2010.

[5] Reboul J. Le Souffle et le Docteur, adaptation théâtrale. JL Paliès, Les cahiers de l'égaré, 2013.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Dixième partie

**Recommandations
pour la pratique clinique**



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

Recommandations pour la pratique clinique

Synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme

par l'AFU, le CNGOF, la SIFUD-PP, la SNFCP, et la SCGP

Auteurs

- L. LE NORMAND, CHU de Nantes, Nantes
- M. COSSON, CHU de Lille, Lille
- F. COUR, Hôpital Foch, Suresnes
- X. DEFFIEUX, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
- L. DONON, Polyclinique Côte Basque Sud, Saint-Jean-De-Luz
- P. FERRY, CH de La Rochelle, La Rochelle
- B. FATTON, CHU Carémeau, Nîmes
- J.F. HERMIEU, Hôpital Bichat, Paris
- H. MARRET, CHU de Tours, Tours
- G. MEURETTE, CHU de Nantes, Nantes
- A. CORTESE, Hôpital Saint-Louis, Paris
- L. WAGNER, CHU Carémeau, Nîmes
- X. FRITEL, CHU de Poitiers, Poitiers

Promoteurs

Association française d'urologie (AFU), Collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF), Société interdisciplinaire d'urodynamique et de pelvi-périnéologie (SIFUD-PP), Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP), Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP)

Comité d'organisation

M. COSSON (gynécologue, Lille, CNGOF, SCGP, SIFUD-PP), P. FERRY (gynécologue, La Rochelle, SCGP), X. FRITEL (gynécologue, Poitiers, CNGOF, SIFUD-PP), J.F. HERMIEU (urologue, Paris, AFU, SIFUD-PP), L. LE NORMAND (urologue, Nantes, AFU, SIFUD-PP), H. MARRET (gynécologue, Tours, CNGOF), G. MEURETTE (chirurgien viscéral, Nantes, SNFCP)

Experts-rédacteurs du groupe de travail

V. BASSET (urologue, Paris), N. BERROGAIN (urologue, Toulouse), V. CARDOT (urologue, Paris), M. CAYRAC (gynécologue, Montpellier), A. CORTESSE (urologue, Paris), F. COUR (urologue, Suresnes), X. DEFFIEUX (gynécologue, Clamart), L. DONON (urologue, Bordeaux), B. FATON (gynécologue, Nîmes), M. GERAUD (urologue, Versailles), J.F. HERMIEU (urologue, Paris), J.F. LAPRAY (radiologue, Lyon), L. LE NORMAND (urologue, Nantes), G. MEURETTE (chirurgien viscéral, Nantes), E. RAGNI (urologue, Marseille), J.B. TERASSA (urologue, Paris), T. THUBERT (gynécologue, Clamart), A. VIDART (urologue, Suresnes), L. WAGNER (urologue, Nîmes), S. WAREMBOURG (gynécologue, Nîmes)

Lecteurs

G. AMARENCO (médecine physique et réadaptation, Paris), P. BALLANGER (urologue, Bordeaux), M.L. BARUSSAUD (chirurgie viscérale, Poitiers), M. BOUKERROU (gynécologue, La Réunion), L. BRESLER (chirurgien viscéral, Nancy), C. CARLIER-GUERIN (gynécologue, Châtelleraut), S. CONQUY (urologue, Paris), M. COSSON (gynécologue, Lille), R. DE TAYRAC (gynécologue, Nîmes), H. FERNANDEZ (gynécologue, Paris), A. FAUCONNIER (gynécologue, Poissy-Saint-Germain), G. GIRAUDET (gynécologue, Lille), A. JACQUET (gynécologue, Tours), B. JACQUETIN (gynécologue, Clermont-Ferrand), O. JOURDAIN (gynécologue, Bordeaux), G. LEGENDRE (gynécologue, Angers), V. LETOUZEY (gynécologue, Nîmes), J.P. LUCOT (gynécologue, Lille), G. MELLIER (gynécologue, Lyon), L. PANEL (gynécologue, Montpellier), G. ROBAIN (médecine physique et réadaptation, Paris), C. SAUSSINE (urologue, Strasbourg), D. SAVARY (gynécologue, Arcachon), R. YIYOU (urologue, Créteil)

Résumé

Objectif - Élaborer des recommandations pour la chirurgie du prolapsus génital non récidivé de la femme.

Méthode - Revue de la littérature, établissement des niveaux de preuve, relecture externe, et gradation des recommandations par l'Association française d'urologie, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, la Société interdisciplinaire d'urodynamique et de pelvi-périnéologie, la Société nationale française de colo-proctologie, et la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne.

Résultat - Il est utile d'évaluer les symptômes, le retentissement, les attentes de la femme, et de décrire le prolapsus avant une chirurgie (grade C). En l'absence de signe urinaire spontané ou masqué, il n'y a aucun argument pour recommander un bilan urodynamique (grade C). Lorsqu'une promontofixation est indiquée, la cœlioscopie est recommandée (grade B). Une préparation digestive avant chirurgie vaginale (grade B) ou abdominale (grade C) n'est pas recommandée. Il n'y a pas d'argument pour une prothèse recto-vaginale systématique en prévention de la rectocèle (grade C). La prothèse vésico-vaginale par voie vaginale doit être discutée compte tenu d'un rapport bénéfice-risque incertain à long terme (grade B). La myorrhaphie des élévateurs ne paraît pas recommandée en première intention pour la cure des rectocèles (grade C). Il n'y a pas d'indication à une prothèse par voie vaginale pour la cure de rectocèle en première intention (grade C). Il n'y a pas de raison de réaliser systématiquement une hystérectomie au cours de la chirurgie (grade C). On peut ne pas traiter l'incontinence d'effort dans le même temps, si la femme est avertie de l'éventualité d'une chirurgie en 2 temps (grade C).

Mots clés : prolapsus génital, traitement chirurgical, recommandations, femme

1. INTRODUCTION

Le prolapsus génital de la femme peut se définir comme une hernie dans la cavité vaginale dans laquelle s'engagent un ou plusieurs éléments du contenu abdomino-pelvien. Les trois compartiments antérieur (vésical), moyen (utérus ou fond vaginal), postérieur (rectum, cul-de-sac de Douglas et son contenu) peuvent être intéressés. C'est une affection fréquente, dont la prévalence varie de 2,9 à 11,4 % ou 31,8 à 97,7 % selon que l'on utilise un questionnaire ou un examen clinique respectant la classification *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q). L'incidence cumulée de la chirurgie atteint 11 % au-delà de 70 ans [1]. Les symptômes qui amènent à consulter sont divers,

urinaires génitaux-sexuels, anorectaux [2]. Cela explique la diversité de prise en charge, impliquant tous les spécialistes d'organes s'occupant des troubles fonctionnels pelvi-périnéaux : urologues, gynécologues, coloproctologues, chirurgiens digestifs. Cette approche des troubles de la statique pelvienne plaide en faveur d'une concertation pluridisciplinaire dans les situations complexes ou à risques tels : le désir de grossesse, un prolapsus rectal associé, une incontinence fécale, etc.

C'est pourquoi il a été décidé que toutes les sociétés savantes françaises impliquées dans la prise en charge de cette pathologie soient associées à la validation de ce travail : Association française d'urologie (AFU), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société interdisciplinaire d'urodynamique et de pelvi-périnéologie (SIFUD-PP), Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP), Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP).

2. MÉTHODE

La rédaction de ces recommandations de bonne pratique suit la méthodologie préconisée par la Haute Autorité de santé [3].

Un groupe pluridisciplinaire représenté par le comité d'urologie et de périnéologie de la femme de l'Association française d'urologie (CUROPF) associant des urologues, des gynécologues, un chirurgien coloproctologue, et un radiologue a choisi et formulé les questions relatives au traitement du prolapsus génital non récidivé de la femme. L'écriture des différents chapitres a été confiée à un groupe d'experts-rédacteurs sous l'égide du CUROPF. Cette rédaction a été faite sur la base d'une revue systématique des méta-analyses, des études randomisées de haut niveau de preuve lorsqu'elles existaient et de la littérature récente et/ou pertinente. Les formulations des recommandations ont été ensuite discutées par l'ensemble du groupe. Un groupe de relecteurs externes n'ayant pas participé à la rédaction des chapitres a été choisi au sein de chaque société savante citée plus haut. Les remarques formulées ont été prises en compte dans la rédaction du texte final et pour la rédaction de la synthèse de ces recommandations. Celles-ci sont gradées en fonction des niveaux de preuve de la littérature. Lorsque qu'il n'existe pas de niveau de preuve, mais que le groupe estime important qu'une recommandation soit émise, elle apparaît alors en accord professionnel (AP).

3. BILAN AVANT LE TRAITEMENT CHIRURGICAL D'UN PROLAPSUS GÉNITAL NON RÉCIDIVÉ DE LA FEMME

Le symptôme le plus spécifique du prolapsus génital est celui de la perception par la patiente d'une boule intra-vaginale plus ou moins extériorisée à l'effort [4, 5]. Les symptômes associés au prolapsus, urinaires (incontinence, hyperactivité vésicale, dysurie), digestifs (dyschésie, incontinence anale), gynécologiques et sexuels (dyspareunie, métrorragies), douleurs pelviennes ou périnéales, ne sont pas spécifiques d'un grade ou d'un type de prolapsus (NP3). Il semble utile de s'assurer que la gêne décrite par la femme soit en rapport avec le prolapsus observé par le médecin (AP). Il est utile d'évaluer les symptômes, le retentissement fonctionnel du prolapsus génital (la gêne rapportée par la femme), ainsi que les attentes et les souhaits de la femme avant de prendre une décision chirurgicale (grade C).

Il convient de ne traiter que les prolapsus génitaux symptomatiques (AP). L'indication opératoire repose sur la présence concomitante de symptômes avérés et d'un prolapsus significatif.

Dans la mesure où la technique chirurgicale est fonction, entre autres, de la gravité du prolapsus et de son type anatomique (NP3) [6], il apparaît utile de décrire le prolapsus observé avant la chirurgie (grade C). Les objectifs de l'examen clinique sont de décrire le prolapsus (structures anatomiques impliquées, gravité ou grade) ; d'apprécier le retentissement sur la qualité de vie ou les troubles fonctionnels associés au prolapsus afin d'orienter leur évaluation et leur traitement ; de chercher des facteurs de risque de récurrence, de difficultés opératoires ou de complications postopératoires (AP).

Les facteurs de risque de complications postopératoires ou de difficultés opératoires sont : l'obésité et le tabagisme, facteurs de risque d'exposition prothétique (NP3) ; les antécédents chirurgicaux qui peuvent provoquer des difficultés d'abord chirurgical ; un syndrome douloureux pelvien avec hypersensibilisation qui est un probable facteur de risque de douleurs postopératoires et qui impose de poser l'indication opératoire avec beaucoup de précaution [7].

L'utilisation de l'imagerie est réservée aux situations complexes : données de l'examen clinique insuffisantes ; discordance entre les signes fonctionnels et les anomalies cliniques constatées ; doute sur une pathologie d'organe associée (AP). Les examens d'imagerie qui peuvent compléter la description du prolapsus en cas de situation complexe sont essentiellement la colpocystodéfécographie, l'IRM dynamique avec défécographie ou l'échographie orientées pour cet objectif.

Il convient de rechercher certains facteurs qui pourraient guider le choix thérapeutique (AP) : prolapsus de haut grade (POPQ stade 3 ou 4) ; large hiatus génital (béance vulvaire) ; facteurs d'hyperpression abdominale (liée à la profession, aux activités physiques et à la constipation et aux pathologies broncho-pulmonaires chroniques).

Il convient de rechercher les troubles fonctionnels urinaires associés au prolapsus par l'interrogatoire (au besoin aidé par des questionnaires de symptômes et un catalogue mictionnel), et par l'examen clinique à la recherche d'une incontinence urinaire patente ou masquée (AP). L'évaluation de la vidange vésicale est difficile cliniquement et est mieux appréciée par la débitmétrie (avec analyse qualitative et quantitative) et mesure du résidu postmictionnel (AP).

Une échographie à la recherche d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle peut être utile dans les prolapsus extériorisés en permanence qui sont à risque de retentissement sur le haut appareil urinaire (AP).

Il convient de rechercher et d'évaluer les symptômes anorectaux associés au prolapsus par l'interrogatoire et l'examen clinique (AP). Il peut être utile de prendre un avis coloproctologique en cas de trouble fonctionnel anorectal (AP).

La réalisation d'un interrogatoire et d'un examen clinique gynécologique (toucher pelvien et spéculum) avant toute chirurgie du prolapsus est souhaitable pour ne pas méconnaître une pathologie des organes génitaux (AP). Un avis spécialisé est indiqué en cas de métrorragies post-ménopausiques ou d'anomalie gynécologique clinique (grade C). Une échographie pelvienne et une biopsie d'endomètre pourraient être utiles quand une hystérectomie subtotale ou une morcellation utérine sont prévues (AP). Les facteurs de risque de cancer de l'endomètre doivent être recherchés et pris en compte pouvant conduire éventuellement à la réalisation d'une biopsie de l'endomètre et d'une échographie pelvienne préopératoire (AP). Il convient de ne pas méconnaître une pathologie du col utérin associée par l'examen clinique complété au besoin par la réalisation d'un frottis cervico-utérin ou la vérification de la normalité d'un frottis récent (AP).

En l'absence de tout signe urinaire spontané ou masqué, il n'y a aucun argument pour recommander un bilan urodynamique de manière systématique (grade C).

4. TRAITEMENT DU PROLAPSUS GÉNITAL NON RÉCIDIVÉ DE LA FEMME PAR PROMONTOFIXATION CŒLIOSCOPIQUE

Il n'y a pas de bénéfice à réaliser une préparation digestive avant une chirurgie colique (NP2) [8, 9]. Par analogie on peut supposer que cela n'apporte pas non plus de bénéfice en cas de promontofixation.

Il n'est pas recommandé de faire une préparation digestive avant une chirurgie de prolapsus par promontofixation (grade C).

En l'absence de colpocèle postérieure, le bénéfice apporté par la prothèse postérieure n'est pas établi (NP3) [10]. Lors d'une cure de prolapsus génito-urinaire par promontofixation associant hystéro et/ou vaginopexie antérieure, il n'y a pas d'argument pour mettre systématiquement une prothèse postérieure inter-recto-vaginale en prévention du risque de rectocèle secondaire (grade C).

L'indication consensuelle de la rectopexie ventrale cœlioscopique reste le prolapsus du rectum symptomatique (grade C), dont les résultats anatomiques et fonctionnels sont les mieux évalués (NP3) [11]. Le traitement des rectocèle, élytrocèle et entérocele par mise en place d'une bandelette postérieure est moins bien évalué (NP3), il n'est donc pas possible de se prononcer sur les résultats de la prothèse postérieure dans ces indications (AP).

Il n'existe aucune donnée comparative de qualité qui permette de conclure sur le mode et le type de fixation. Nous ne pouvons que rapporter les usages les plus courants sans autre conclusion. Le plus souvent la fixation de la prothèse antérieure à l'isthme utérin et à la paroi vaginale antérieure est faite à l'aide de fils. La fixation au promontoire est faite le plus souvent à l'aide de fils non résorbables. La grande majorité des auteurs conseille d'effectuer une péritonisation des prothèses de promontofixation pour limiter le risque d'occlusion postopératoire.

On observe un taux élevé d'érosion prothétique en utilisant le PTFE (9 %) ou le Silicone (19 %) (NP3) [12]. Il est recommandé d'utiliser des prothèses non résorbables de type I (polypropylène macroporeux) ou de type III (polyester) et de ne plus utiliser les prothèses de type II (PTFE, Silicone) (grade C). En raison de résultats anatomiques inférieurs à court et moyen terme (NP2) [13], l'utilisation de prothèses biologiques n'est pas recommandée (grade B).

Les résultats anatomiques et fonctionnels ne sont pas différents entre laparotomie et cœlioscopie (NP1) [14]. La gravité des complications postopératoires est supérieure en laparotomie. La cœlioscopie

permet une réduction des pertes sanguines, une réduction de la durée d'hospitalisation et de convalescence (NP1). La comparaison des résultats à long terme entre les deux voies n'est pas établie. Lorsqu'une promontofixation est indiquée, la voie cœlioscopique est recommandée (grade B).

Il n'a pas été montré de différence de résultats anatomique et fonctionnel que l'on ait recours ou non à une assistance robotique (NP2) lors de la promontofixation cœlioscopique. L'assistance robotique n'améliore pas les suites postopératoires et ne diminue pas le taux de complications par rapport à la cœlioscopie (NP3). Il ne peut être actuellement recommandé l'assistance robotique par rapport à la cœlioscopie classique lors de la réalisation d'une promontofixation (grade B).

5. TRAITEMENT DU PROLAPSUS GÉNITAL NON RÉCIDIVÉ DE LA FEMME PAR VOIE VAGINALE

5.a. Traitement de la cystocèle

Si l'utilisation de prothèse synthétique inter-vésico-vaginale améliore le résultat anatomique par rapport à la chirurgie autologue pour le traitement de la cystocèle (NP1), l'absence de différence sur le résultat fonctionnel et l'augmentation du nombre de réinterventions liées aux complications spécifiques, notamment d'érosions vaginales, ne plaident pas en faveur de l'utilisation systématique de prothèse dans la cure de cystocèle non récidivée de la femme [15, 16]. Elle doit être discutée au cas par cas compte tenu d'un rapport bénéfice risque incertain à long terme (grade B). Il convient d'étayer son utilisation par des études complémentaires centrées sur des populations spécifiques à risque de récurrence.

5.b. Préparation digestive avant chirurgie vaginale

Une préparation intestinale par lavement est associée à une diminution de la satisfaction des patientes avec une prévalence élevée d'effets secondaires et n'améliore pas les conditions opératoires pour le chirurgien (NP2) [17]. Une préparation digestive avant une chirurgie du prolapsus par voie vaginale n'est pas recommandée (grade B).

5.c. Traitement de la rectocèle par plicature ou réparation du fascia rectovaginal

La réparation ou la plicature du fascia rectovaginal sont les techniques employées dans les cures de rectocèles moyennes (niveau 2 selon DeLancey). En l'état des données de la littérature, il n'y a pas de recommandation de haut grade possible sur le choix préférentiel entre la plicature du fascia rectovaginal et la réparation élective du fascia rectovaginal. La plicature semble donner de meilleurs résultats anatomiques que la réparation élective du fascia rectovaginal dans les études disponibles (NP2), mais les résultats fonctionnels semblent similaires (NP3). Des granulomes ou des érosions vaginales ont été rapportés en cas d'utilisation de fils non résorbables (NP4) [18]. L'utilisation de fils à résorption lente paraît préférable à celle de fils non résorbables (AP).

5.d. Traitement de la rectocèle moyenne par myorrhaphie des élévateurs de l'anus

La myorrhaphie des élévateurs (levator ani) est grevée d'un taux élevé de dyspareunie estimé à environ 50 % (NP3). La technique ne paraît pas recommandée en première intention pour la cure des rectocèles moyennes, selon les données de la littérature, avec des séries de niveau de preuve peu élevé (grade C).

5.e. Traitement de la rectocèle par prothèse pré-rectale posée par voie vaginale

L'utilisation de prothèses biologiques n'améliore pas le résultat anatomique et fonctionnel par rapport à la simple plicature du fascia pré-rectal (NP1) [19, 20]. L'utilisation des prothèses biologiques pour la cure des rectocèles par voie vaginale n'est pas recommandée (grade B). Les prothèses synthétiques dans les cures de prolapsus du compartiment postérieur n'ont pas été évaluées spécifiquement pour le traitement de la rectocèle par des essais randomisés, leur évaluation doit être réalisée afin de pouvoir déterminer leur intérêt potentiel. Cependant, le taux d'érosion des prothèses synthétiques a été rapporté entre 5,6 % et 12 %, le taux de dyspareunie jusqu'à 63 % (NP3) [21]. Il n'y a pas d'indication à la mise en place d'une prothèse synthétique par voie vaginale pour la cure d'une rectocèle en première intention (grade C).

5.f. Périnéorrhaphie superficielle

Elle est réalisée en cas de rectocèle basse symptomatique notamment en cas de gêne lors des rapports sexuels (sensation de béance). Elle n'est pas recommandée de manière systématique (AP).

5.g. Réparation des colpocèles postérieures hautes (rectocèle haute ou élytrocèle) et des prolapsus du fond vaginal

Il n'a pas été montré de différence entre la culdoplastie selon McCall et la sacrospinofixation selon Richter en termes de résultat anatomique ou de complication (NP1) [22]. Pour le traitement du prolapsus du dôme vaginal ou de l'hystéroptose, la promontofixation par laparotomie est supérieure en termes de guérison anatomique à la sacrospinofixation, avec un taux moins élevé de dyspareunie ; cependant le temps opératoire et la convalescence sont plus longs, et le coût supérieur (NP1) [23].

5.h. Traitement de la rectocèle ou de la dyschésie par voie trans-anale

Pour le traitement de la rectocèle, la voie trans-anale (endo-anale) est inférieure à la voie vaginale, en termes de récurrence aussi bien sur les symptômes fonctionnels que sur les résultats anatomiques cliniques ou défécographiques (NP1) [23]. Pour le traitement de la rectocèle moyenne ou basse la voie vaginale doit être préférée à la voie trans-anale (grade B).

5.i. Techniques d'occlusion vaginale (colpocleisis)

À court terme, le colpocleisis est associé à une efficacité objective de 98 % (NP3) et à une efficacité subjective de 93 % (NP3) [24]. Une amélioration des symptômes (génitaux, urinaires et anorectaux) est observée, de même qu'une amélioration de la qualité de vie (NP4) et de l'image corporelle (NP3) pour une grande majorité des patientes. À moyen terme (1 à 3 ans), 85 à 100 % des patientes se déclarent satisfaites ou très satisfaites (NP3). À moyen et long terme, 5 % des patientes regrettent d'avoir fait cette intervention (NP4). Le colpocleisis

est associé à moins de complications par rapport aux autres techniques par voie vaginale chez les femmes de plus de 80 ans (NP2).

La fermeture du vagin est une option envisageable quand les autres techniques ne paraissent pas indiquées, pour le traitement du prolapsus chez les femmes âgées ne souhaitant plus avoir de pénétration vaginale (grade C).

En raison de l'impossibilité de l'exploration utérine après colpo-leisis, il convient d'évaluer le risque de pathologie endométriale (grade C).

6. L'HYSTÉRECTOMIE MODIFIE-T-ELLE LES RÉSULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS DE LA CURE DE PROLAPSUS ?

L'hystéropexie par sacrospinofixation est une technique aussi efficace que l'hystérectomie avec suspension de l'apex dans les séries rétrospectives et dans une étude prospective randomisée (NP2) [25, 26] avec diminution de la durée opératoire, de la durée d'hospitalisation, du temps de convalescence et du temps de retour aux activités (NP2).

Dans une seule étude prospective, le taux de récurrence après conservation utérine est significativement augmenté par rapport à l'hystérectomie avec suspension du fond vaginal [27].

L'allongement du col utérin est un facteur de risque de récurrence (NP3) [28]. Les patientes avec allongement hypertrophique du col utérin pourraient bénéficier d'une résection cervicale si une conservation utérine est envisagée (grade C).

L'hystérectomie pendant la cure de prolapsus voie basse, avec prothèse destinée à traiter l'étage moyen, ne semble pas améliorer les résultats anatomiques (NP2) [29].

En cas de promontofixation, l'hystérectomie augmente la durée opératoire (NP3), et les pertes sanguines (NP3). La conservation utérine n'expose pas à un risque de récurrence plus important sur l'étage moyen et ne semble pas non plus réduire le taux de cystocèle secondaire (NP3) [30].

La réalisation d'une hystérectomie au cours de la chirurgie du prolapsus génital ne semble pas modifier la fonction sexuelle (NP3).

La conservation utérine ne semble pas modifier le risque d'érosion vaginale lors de la pose d'une prothèse par voie vaginale (NP3) [29].

Il n'existe pas d'argument suffisant pour accorder un effet protecteur d'érosion prothétique à la conservation utérine (grade C).

Une hystérectomie totale concomitante à la promontofixation augmente le risque d'érosion prothétique (NP3) [31]. En cas d'indication d'hystérectomie, une hystérectomie subtotale est préférée à une hystérectomie totale (grade C) à condition d'une absence de pathologie cervicale.

En conclusion, en l'absence d'indication spécifique, il n'y a pas de raison de réaliser systématiquement une hystérectomie au cours de la cure chirurgicale d'un prolapsus génital (grade C).

7. TRAITEMENT CONCOMITANT DE L'INCONTINENCE URINAIRE

Pour l'incontinence urinaire d'effort (IUE) patente, il n'y a pas d'étude randomisée permettant d'évaluer le résultat d'une bandelette sous-urétrale associée à une promontofixation ; seule la colposuspension selon Burch a été évaluée dans un essai randomisé, sans montrer de bénéfice (NP2) [4, 32]. Le traitement isolé du prolapsus (sans geste urinaire) par voie vaginale avec prothèse sous-vésicale trans-obturatrice permet de traiter environ 60 % des IUE préopératoires patentes (NP3). Le traitement concomitant de l'IUE expose à une morbidité spécifique de dysurie et d'hyperactivité vésicale (NP3). On peut proposer de ne pas traiter l'IUE patente dans le même temps que la chirurgie du prolapsus, à condition de prévenir les patientes de l'éventualité d'une chirurgie en 2 temps (grade C).

La cure concomitante du prolapsus et de l'IUE masquée réduit le risque d'IUE postopératoire (NP1). Cependant, le traitement isolé du prolapsus par promontofixation [33] ou par voie vaginale [34] permet de traiter à lui seul jusqu'à 50 à 60 % des IUE masquées (NP1). Le traitement concomitant de l'IUE expose à un risque de surtraitement et à une morbidité spécifique (dysurie et/ou d'hyperactivité vésicale). On peut proposer de ne pas traiter l'IUE masquée dans le même temps à condition de prévenir les patientes du risque d'IU postopératoire et de l'éventualité d'une chirurgie en 2 temps (AP).

Déclaration publique d'intérêt

L. Le Normand : au cours des 5 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, ou participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires Allergan, Astellas, Boston Scientific, Laborie, et Medtronic.

M. Cosson : au cours des 5 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, ou participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires Allergan, AMS, Boston Scientific, et Frésenius.

F. Cour : au cours des 3 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires ou financements pour consultation (de la part des laboratoires Boston Scientific et Lilly) et communications (de la part des laboratoires Lilly et Ménarini). Elle a été investigatrice pour les laboratoires Astellas, Boston Scientific, et Cousin.

X. Deffieux : au cours des 5 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires ou financements pour des activités de consultant de la part du laboratoire Allergan. L'auteur déclare avoir été pris en charge par des industriels impliqués en urogynécologie pour l'inscription ou les frais de déplacement ou d'hébergement pour des congrès médicaux.

L. Donon, P. Ferry, J.F. Hermieu, et H. Marret déclarent n'avoir aucun intérêt en lien avec cet article.

B. Fatton : au cours des 5 dernières années, l'auteur a été consultant ou a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, ou participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires Allergan, AMS, Boston Scientific, et Coloplast.

G. Meurette : l'auteur n'a pas transmis ses liens d'intérêt.

L. Wagner : au cours des 5 dernières années, l'auteur a été investigateur principal d'une étude qui a reçu un financement du laboratoire Aspide Médical.

X. Fritel : au cours des 5 dernières années, l'auteur a perçu des honoraires pour participer comme modérateur au LUTS Forum (action de formation dans le domaine des troubles urinaires) organisé par le laboratoire Astellas France et pour participer au groupe d'expert sur les bandelettes sous-urétrales organisé par le laboratoire Boston Scientific.

Bibliographie

- [1] Lousquy R, Costa P, Delmas V, Haab F. État des lieux de l'épidémiologie des prolapsus génitaux. *Prog Urol* 2009;19:907-15.
- [2] Adjoussou SA, Bohoussou E, Bastide S, Letouzey V, Fattou B, de Tayrac R. Prévalence des troubles fonctionnels et associations anatomo-fonctionnelles chez les femmes présentant un prolapsus génital. *Prog Urol* 2014;24:511-7.
- [3] Guide méthodologique. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». HAS décembre 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf
- [4] Donon L, Warembourg S, Lapray JF, Cortesse A, Hermieu JF, Fattou B, Cayrac M, Deffieux X, Géraud M, Le Normand L. Bilan avant traitement chirurgical d'un prolapsus génital : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S8-26.
- [5] Fritel X, Varnoux N, Zins M, Breart G, Ringa V. Symptomatic pelvic organ prolapse at midlife, quality of life, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2009;113:609-16.
- [6] Maher C, Baessler K, Barber M, Cheon C, Deitz V, de Tayrac R, *et al.* Pelvic Organ Prolapse Surgery. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. 5th International Consultation on Incontinence. Paris: EAU-ICUD, 2013.
- [7] Deffieux X, Savary D, Letouzey V, Senthiles L, Agostini A, Mares P, *et al.* Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus : recommandations pour la pratique clinique, revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:827-50.
- [8] Wagner L, Meurette G, Vidart A, Warembourg S, Terassa JB, Berrogain N, Ragni E, Le Normand L. Traitement du prolapsus génital par promonto-fixation laparoscopique : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S27-37.
- [9] Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD001544.
- [10] Antiphon P, Elard S, Benyoussef A, Fofana M, Yiou R, Gettman M, *et al.* Laparoscopic promontory sacral colpopexy: is the posterior, recto-vaginal, mesh mandatory. *Eur Urol* 2004;45:655-61.
- [11] D'Hoore A, Penninckx F. Laparoscopic ventral recto(colpo)pexy for rectal prolapse: surgical technique and outcome for 109 patients. *Surg Endosc* 2006;20:1919-23.
- [12] Begley JS, Kupferman SP, Kuznetsov DD, Kobashi KC, Govier FE, McGonigle KF, *et al.* Incidence and management of abdominal sacrocolpopexy mesh erosions. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1956-62.
- [13] Culligan PJ, Blackwell L, Goldsmith LJ, Graham CA, Rogers A, Heit MH. A randomized controlled trial comparing fascia lata and synthetic mesh for sacral colpopexy. *Obstet Gynecol* 2005;106:29-37.
- [14] Freeman RM, Pantazis K, Thomson A, Frappell J, Bombieri L, Moran P, *et al.* A randomised controlled trial of abdominal versus laparoscopic sacrocolpopexy for the treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: LAS study. *Int Urogynecol J* 2013;24:377-84.
- [15] Le Normand L, Deffieux X, Donon L, Fattou B, Cour F. Une interposition prothétique synthétique inter-vésico-vaginale implantée par voie vaginale diminue-t-elle le risque de récidence de cystocèle ? Recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S38-46.
- [16] Cour F, Le Normand L, Meurette G. Traitement par voie basse des colpocèles postérieures : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S47-60.
- [17] Ballard AC, Parker-Antry CY, Markland AD, Varner RE, Huisingh C, Richter HE. Bowel preparation before vaginal prolapse surgery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:232-8.
- [18] Richardson AC. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:976-83.
- [19] Paraiso MF, Barber MD, Muir TW, Walters MD. Rectocele repair: a randomized trial of three surgical techniques including graft augmentation. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1762-71.
- [20] Sung VW, Rardin CR, Raker CA, Lasala

CA, Myers DL. Porcine subintestinal submucosal graft augmentation for rectocele repair: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:125-33.

[21] Sung VW, Rogers RG, Schaffer JI, Balk EM, Uhlig K, Lau J, *et al.* Graft use in transvaginal pelvic organ prolapse repair: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:1131-42.

[22] Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, Richter HE, Nygaard I, Weidner AC, *et al.* Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA* 2014;311:1023-34.

[23] Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004014.

[24] Deffieux X, Thubert T, Donon L, Hermieu JF, Le Normand L, Trichot C. Chirurgie d'occlusion vaginale, (Colpocleisis) pour prolapsus génital : recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S61-72.

[25] Fatton B, Cayrac M. L'hystérectomie modifie-t-elle les résultats anatomiques et fonctionnels de la cure du prolapsus ? Recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S73-88.

[26] Detollenaere RJ, den Boon J, Stekelenburg J, IntHout J, Vierhout ME, Kluivers KB, van Eindhoven HW. Sacrospinous hysteropexy versus vaginal hysterectomy with suspension of the uterosacral ligaments in women with uterine prolapse stage 2 or higher: multicentre randomised non-inferiority trial. *BMJ* 2015;351:h3717.

[27] Dietz V, van der Vaart CH, van der Graaf Y, Heintz P, Schraffordt Koops SE. One-year follow-up after sacrospinous hysteropexy

and vaginal hysterectomy for uterine descent: a randomized study. *Int Urogynecol J* 2010;21:209-16.

[28] Lin TY, Su TH, Wang YL, Lee MY, Hsieh CH, Wang KG, *et al.* Risk factors for failure of transvaginal sacrospinous uterine suspension in the treatment of uterovaginal prolapse. *J Formos Med Assoc* 2005;104:249-53.

[29] Carramão S, Auge AP, Pacetta AM, Duarte E, Ayrosa P, Lemos NL, Aoki T. Estudo randômico da correção cirúrgica do prolapso uterino através de tela sintética de polipropileno tipo I comparando histerectomia versus preservação uterina. *Rev Col Bras Cir* 2009;36:65-72.

[30] Rosen DM, Shukla A, Cario GM, Carlton MA, Chou D. Is hysterectomy necessary for laparoscopic pelvic floor repair? A prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:729-34.

[31] Tan-Kim J, Menefee SA, Lubner KM, Nager CW, Lukacz ES. Prevalence and risk factors for mesh erosion after laparoscopic-assisted sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J* 2011;22:205-12.

[32] Cortesse A, Cardot V, Basset V, Le Normand L, Donon L. Traitement de l'incontinence urinaire associée au prolapsus génital : Recommandations pour la pratique clinique. *Prog Urol* 2016;26:S89-97.

[33] Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Cundiff G, Fine P, *et al.* The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J* 2008;19:607-14.

[34] Wei JT, Nygaard I, Richter HE, Nager CW, Barber MD, Kenton K, *et al.* A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012;366:2358-67.

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES DE L'ENSEMBLE DES VOLUMES DES MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE MÉDICALE – 2002 - 2015

- Acné, prise en charge 2014 39 et 59.
- Accouchement prématuré
- Déclenchement artificiel à partir de 37 semaines 2009 589.
 - Prise en charge au Québec et en France 2007 421, 429.
- Adénomyose
- diagnostic et traitements hors grossesse 2013 65.
 - et infertilité 2013 99.
- ADOLESCENCE – ADOLESCENTES
- Aménorrhée 2003 129.
 - Contraception des adolescentes 2003 27, 2006 5, 2013 215.
 - Comportement alimentaire (troubles du) 2003 155.
 - Dépistage du cancer du col 2003 97.
 - DIU à l'adolescence 2006 59.
 - Dysménorrhée 2003 115.
 - Grossesse et accouchement 2003 209.
 - Hyperandrogénies 2003 178.
 - Information à la sexualité 2014 691.
 - Infections à HPV (épidémiologie) 2003 87.
 - Infections sexuellement transmissibles 2003 67.
 - Installation des règles (troubles de l') 2003 115.
 - IVG à l'adolescence 2003 35.
 - Kystes ovariens (prise en charge) 2003 197.
 - Premiers rapports 2003 5.
 - Sévices sexuels et adolescentes 2003 49.
 - Sida chez les adolescentes 2003 105.
- AMP
- bioéthique 2009 55.
 - demande en AMP 2015 583.
 - et obésité 2012 55.
- Aménorrhées primaires, diagnostic et prise en charge 2014 25.
- Antibioprophylaxie et IVG 2013 249.
- AVIS D'EXPERTS
- Inhibiteurs calciques en obstétrique, utilisation hors AMM 2014 735.
 - Méthotrexate en gynécologie, utilisation hors AMM 2014 719.
 - Misoprostol en gynécologie-obstétrique, usage hors AMM 2013 937.
- Avortements
- Légalisation 2015 485.
 - Pourquoi leur nombre ne baisse pas 2006 97.
- Bartholinite 2007 15.
- Bioéthique 2011 79.
- Cancer
- du col 2015 49.
 - du sein (dépistage) 2015 23.

- et préservation de la fertilité 2015 139.
- CHIRURGIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE
- Anesthésie 2006 245.
- Cancer du sein (Traitement chirurgical) 2006 297.
- Complications de l'IVG instrumentale 2006 323.-
- GEU - Nouveautés dans le traitement chirurgical 2006 321.
- Kystes de l'ovaire 2006 271.
- Pathologie mammaire - Stratégie diagnostique 2006 297.
- Torsion d'annexe 2006 287.
- Tumeurs de l'ovaire et grossesse - Imagerie 2006 263.
- Chirurgie gynécologique
- évaluation des compétences techniques 2015 657.
- simulation 2015 621.
- Chlamydiae & mycoplasmes 2007 45.
- CIN
- charte de qualité 2009 579.
- récidivée - traitement 2007 207, 2009 487.
- CIN2 traitement 2009 565.
- Citrate de clomiphène 2011 101.
- COLPOSCOPIE ET PATHOLOGIE DU COL
- Atypies glandulaires 2014 543.
- Biopsies 2010 713.
- Biopsies multiples ? 2013 679.
- Cancer de l'amygdale et papillomavirus 2012 439.
- Cancer du col
- - abstention thérapeutique 2015 315.
- - dépistage précoce 2015 297.
- - épidémiologie et dépistage 2009 455, 535, 539, 2010 657.
- - prévention 2008 585.
- - tests HPV 2012 475, 2013 625.
- CIN
- - conséquences obstétricales après traitement 2012 547.
- - destruction ou résection ? 2012 571.
- - quand décider d'un traitement ? 2013 719 et 737.
- - suivi après le traitement 2013 749, 2015 387.
- - traitement destructeur 2014 565.
- - traitement par résection 2014 577.
- - et vaccination 2014 449.
- CIN1 aspects coloscopiques 2011 677.
- CIN2 traitement 2009 565.
- Coloscopie
- - charte de qualité 2009 579, 2011 623, 2014 495.
- - classification 2009 555, 2010 641, 2015 401.
- - formation et performance 2008 575.
- - gravité des lésions 2015 367.
- - terminologies 2015 371.
- - et traitements du col 2013 737.
- Conisation, techniques 2011 695.
- Critères de qualité 2013 649, 2014 495 et 557.
- Curetage de l'endocol 2011 755.
- Dépistage 2014 529, 2015 297 et 327 et 347.
- Dépistage avant 25 ans ? 2011 645.
- Dépistage après 65 ans ? 2011 667.
- Dépistage pour une femme vaccinée 2014 463.
- Dysplasie 2015 315.
- Fonction pavimento-cylindrique 2014 505.
- Frottis avec atypies 2009 495.
- Génotypage 2010 617, 2013 625.
- HPV
- - atypies glandulaires 2014 543.
- - auto-prélèvements 2015 347.
- - charge virale 2009 521.
- - conisation 2014 557.
- - dépistage organisé du cancer du col de l'utérus 2013 771.
- - génotypage et ARNm 2009 507, 2010 617.
- - infection liée à un HPV à bas risques 2013 637.
- - lésions de bas grade 2015 383.
- - lésions multifocales 2015 339.
- - transmission materno-foetale 2008 599.
- - place des infections à HPV en dermatologie 2012 447.

- - place des infections à HPV en
ORL 2012 439.
- - stratégies de dépistage du cancer
du col utérin 2013 697.
- HPV16, prise en charge 2011 775.
- Indications 2012 513.
- Infection HPV
 - - et tabac et pilule 2008 553.
 - - vulve 2012 461.
- Invasion 2014 517.
- Jonction pavimento-cylindrique 2015
371.
- Lésions du col : conséquences de
leur traitement - stérilité,
complications obstétricales 2007 235.
- Lésions de bas grade, aspects
colposcopiques 2010 633, 2015 383.
- Lésions de haut grade, surveillance
2015 389.
- Lésions endocervicales 2011 743.
- Lésions épithéliales de bas grade,
prise en charge 2012 535.
- Lésions multifocales 2015 339.
- Lésions vaginales, aspects
colposcopiques 2010 703.
- Pénisopie, quand la demander 2013
707.
- Protéine p16 pour la pathologie
cervicale 2011 721.
- Récidive après traitement des CIN
2009 487.
- Signes de gravité en colposcopie
2009 481, 2014 517.
- Surveillance 2015 327 et 389.
- Tests HPV
 - - contrôle qualité 2011 633, 2014
529.
 - - et dépistage du cancer du col
2012 475.
 - - test positif sans lésion
colposcopique 2007 243.
 - - utilisation en pratique 2008 533,
2010 657.
- Traitements destructeurs 2011 685.
- Transformations atypiques majeures
2013 669.
- Transformations atypiques mineures
2013 659.
- Vaccination anti-HPV 2007 171, 187,
193.
- - couverture vaccinale 2009 467,
2010 677, 2014 437.
- - effets secondaires ? 2008 519.
- - efficacité des vaccins 2012 499,
2014 463.
- - prescription hors AMM ? 2011
731.
- - sécurité 2014 449.
- - surveillance 2011 703.
- - utilisation des tests en pratique
2008 533.
- VIN 2012 461.
- Condylomes génitaux 2007 27, 2012
447 et 461.
- Coéloscopie :
 - Les techniques d'entrée, leurs
complications, leurs suites médico-
légales 2007 435, 475.
- CONTRACEPTION
 - chez les adolescentes 2003 27, 2006
5.
 - et cancers 2006 73.
 - contraception définitive 2015 521.
 - contraceptions difficiles 2006 49.
 - contraceptions de longue durée 2013
29, 2015 535.
 - contraception orale - nouveautés
2009 77.
 - consultations 2011 149.
 - diminuer le nombre des IVG en
France ? 2013 47.
 - droits de la femme 2015 553.
 - DIU
 - - et actinomyose 2007 119.
 - - le point de vue du chirurgien
2007 125.
 - - morbidité 2014 621.
 - éducation à la sexualité 2014 665.
 - estroprogestatifs 2014 597, 2015 509.
 - éthique clinique 2015 83.
 - et hyperprolactinémie et grossesse
2013 129.
 - innovations 2009 45.
 - intra-utérine chez la nullipare 2014
75.
 - et media 2015 435.
 - et obésité 2012 35.
 - la première contraception 2013 215.
 - du post-partum et du post-abortum
2006 41.

- progestatifs de 3^e et 4^e génération, risques thromboemboliques 2013 23.
- Dépistage cancer
 - du col 2015 49.
 - du sein 2015 23.
- Désir tardif d'enfant – prise en charge 2008 93.
- DOULEURS PELVIENNES**
 - Algies pelviennes non gynécologiques 2005 47.
 - Cœlioscopie 2005 37.
 - Dysménorrhée 2005 137.
 - Dyspareunie 2005 191.
 - Endométriose profonde 2005 83.
 - Explorations paracliniques 2005 37.
 - Neurologique (Origine) 2005 61.
 - Ovarienne (Origine) 2005 99.
 - Prise en charge multidisciplinaire 2005 149.
 - Prise en charge somatique et psychique 2005 191.
 - Psychopathologie 2005 185.
 - Scores et échelles de douleur 2005 17.
 - Séméiologie et bilan clinique 2005 5.
 - Vulvodynie et brûlure vaginale 2005 115.
 - Drilling ovarien 2010 87.
- Dystocie des épaules 2015 779.
- Échographie diagnostique et interventionnelle (infertilité) 2015 183.
- ENDOMÉTRIOSE**
 - Adhérences postopératoires 2006 201.
 - Endométriomes ovariens – Technique opératoire 2006 165, 2007 409.
 - Et fertilité 2006 185.
 - Profonde – Principes du traitement chirurgical 2006 173.
 - Récidivante – Stratégie thérapeutique 2006 229.
 - Traitement médical 2006 225.
- Endométrite et fertilité 2007 97.
- Endoscopie gynécologique, certification européenne 2015 641.
- Éthique (contraception) 2015 83.
- Événement traumatique 2015 601.
- EXPERTISE EN OBSTÉTRIQUE**
 - accouchement à domicile, responsabilités 2011 347.
 - accouchement et utérus cicatriciel, risques médico-légaux 2010 245.
 - accréditation praticiens, experts en responsabilité médicale 2013 923.
 - césarienne urgente, code couleur 2013 799.
 - Comité de recours du Collège des gynécologues obstétriciens américains 2010 281 et 291.
 - complications des prothèses vaginales, analyse expertale 2011 377.
 - Commission de conciliation et d'indemnisation 2013 837.
 - Commission nationale des accidents médicaux 2013 825.
 - compétences expertales, normalisation et reconnaissance 2013 913.
 - Gynerisq :
 - aide à la gestion des risques 2013 787.
 - commission de recours et d'expertise 2013 929.
 - prévention du risque médico-légal 2011 307.
 - nomenclature des postes de préjudices 2013 877.
 - paralysie obstétricale du plexus brachial, controverses 2010 273.
 - placenta, gestion des risques 2010 257.
 - personnels en formation 2013 851.
 - prescription hors AMM 2013 887.
 - procédure pénale 2013 853.
 - rupture utérine 2013 895.
 - soins autour de la naissance, risques médico-légaux 2011 343.
- Explorations génétiques dans le bilan d'une infertilité masculine 2011 39.
- Fausses couches spontanées
 - prise en charge chirurgicale 2010 35.
 - et tabac 2010 185.
 - traitement médical 2010 27.
- Fécondation *in vitro* 2015 55 et 129.
- Fécondation *in vitro* et réserve ovarienne 2011 27.

- Fécondité et ménopause 2015 227.
- FERTILITÉ, PRÉSERVATION
- AMP et cancer 2014 225 et 255.
 - bilan en 2015 97.
 - et cancer du sein 2014 277.
 - centre de préservation et observatoire du CHRU de Lille 2014 297.
 - indications et stratégies 2015 139.
 - synthèse 2014 317.
 - techniques, psychologie, éthique 2014 305.
 - techniques chirurgicales de préservation et cancer 2014 237.
- Fertilité (protection) 2011 149.
- Fertilité masculine 2008 111.
- Fibromes
- chirurgie 2010 153.
 - thermodestruction par ultrasons focalisés 2010 139.
- Formation des internes (orthogénie) 2015 467.
- FSH applications en clinique 2011 71.
- Grossesse
- après cancer du sein 2008 475.
 - facteurs de risque - orientation des femmes 2007 425.
 - tardive - risques materno-fœtaux 2008 73.
- Grossesse extra-utérine
- et tabac 2010 185.
 - traitement chirurgical 2010 67.
 - traitement médical 2010 47.
- Grossesse pour autrui 2008 127.
- GYNÉCOLOGIE
- PSYCHOSOMATIQUE
- commission de psychosomatique 2015 563.
 - demande en AMP 2015 583.
 - désir 2015 577 et 583.
 - éthique 2015 577.
 - événement traumatique 2015 601.
 - infertilité 2015 593.
 - relation médecin/patient 2015 563.
- Hémorragies du post-partum (RPC) 2014 745.
- HPV
- actualités en 2012 439.
 - test positif sans lésion colposcopique 2007 243.
- Hydrosalpinx et AMP 2007 117.
- Hygiène au cabinet du gynécologue 2007 149.
- Hyperandrogénie 2015 207.
- Hyperprolactinémie
- contraception et grossesse 2013 129.
 - exploration et prise en charge 2013 115.
 - traitement médical 2010 167.
- Hystérectomie pour pathologie bénigne 2015 733.
- Hystéroscopie diagnostique 2008 37.
- Hystérosonographie 2015 183.
- IMAGERIE GYNÉCOLOGIE MÉDICALE
- échographie de la cavité utérine et des trompes 2014 129.
 - image annexielle de découverte fortuite 2014 107.
 - image pelvienne de découverte fortuite 2014 99.
 - infertilité masculine 2014 141.
- IMG 2014 709.
- Infections génitales hautes - conséquences. 2007 85.
- Infertilité
- et adénomyose 2013 99.
 - diagnostic 2015 97.
 - drilling ovarien 2010 87.
 - imagerie 2015 183.
 - inexpliquée 2009 7 et 27 et 33, 2015 129.
 - limites de la prise en charge 2011 55.
 - – féminine 2015 55.
 - – masculine 2015 69.
 - masculine 2008 49, 2011 39, 2014 141, 2015 117.
 - et obésité 2012 35.
 - place de l'hystéroscopie 2008 37.
 - place de la réserve ovarienne 2011 27.
 - prévention 2015 103.
 - psychosomatique 2015 593.
 - répercussions psycho-sexuelles 2008 59.
 - stimulation de l'ovulation 2010 75.
- Inhibiteurs calciques en obstétrique, utilisation hors AMM, avis d'experts 2014 735.

- Insémination intra-utérine 2015 129.
- Insuffisance ovarienne prématurée
- et désir d'enfant 2013 189.
 - explorations en 2013 ? 2013 165.
 - prise en charge en dehors de la fertilité 2013 179.
- IVG
- Accès dans les territoires 2014 639.
 - Accessibilité 2015 419.
 - Antibiotrophylaxie 2013 249.
 - Entre 12 et 14 SA 2006 121.
 - Chirurgicales hors centres hospitaliers 2015 409.
 - Diminuer le nombre des IVG en France ? 2013 47.
 - Illégales 2014 709, 2015 545.
 - Médicamenteuse
 - - acceptabilité 2013 233.
 - - en ville 2006 107.
 - Mortalité dans le monde 2015 485.
 - Constats et propositions du planning familial 2013 263.
 - Préparation cervicale 2015 479.
 - Prévention 2014 691.
 - Réseau de périnatalité 2014 649.
 - Troubles psychologiques 2013 205.
- Lésions du col : conséquences de leur traitement - stérilité, complications obstétricales 2007 235.
- Lésions ovariennes, imagerie 2014 107.
- Libération sexuelle 2015 553.
- Limites de prise en charge
- en infertilité féminine 2015 55.
 - en infertilité masculine 2015 69.
- MÉNOPAUSE
- actualités 2010 2010 603.
 - âge de la ménopause 2015 227.
 - bouffées de chaleur, risque de vieillissement cérébral et TVM ? 2011 567.
 - et cancer de l'endomètre 2012 405.
 - et cancer de l'ovaire 2012 405.
 - et cancer du sein 2009 203.
 - densité minérale osseuse 2015 249.
 - dermatoses des seins 2014 161.
 - effets des œstrogènes sur l'athérosclérose 2008 135.
 - effets des œstrogènes et progestatifs sur le sein 2008 153.
 - GEMVI 12^e congrès mondial 2008 189.
 - hyperandrogénies post-ménopausiques 2011 595.
 - insuffisance ovarienne prématurée 2009 109, 139, 2013 165.
 - ostéoporose
 - - densitométrie 2009 177.
 - - dépistage et exploration 2013 357.
 - - post-ménopausique, prévention 2010 481.
 - ovariectomie facultative 2009 123.
 - pathologies utérines 2010 595.
 - précoce - traitement hormonal 2009 139.
 - prévention 2015 277.
 - progestérone et périménopause 2014 167, 2015 219.
 - prurit vulvaire après la ménopause 2011 575.
 - risque fracturaire 2015 249.
 - sexualité 2012 379.
 - soins à la périménopause, maladies cardiovasculaires 2013 309.
 - symptômes climatiques en périménopause 2015 219.
 - testostérone chez l'homme vieillissant 2013 321.
 - THM :
 - - actualités après le congrès mondial 2014 209.
 - - balance bénéfiques-risques 2008 165, 2010 513.
 - - et cancers 2010 559.
 - - et cancer de l'ovaire 2014 187.
 - - et cancer du sein 2014 201.
 - - fenêtre d'intervention 2009 153.
 - - effets sur le système nerveux central 2013 287.
 - - métrorragie 2013 367.
 - - traitement 2015 277.
 - - et TVM 2011 567.
 - - voies d'administration 2012 415.
 - - et la WHI 2011 673.
 - THS
 - - et cancer du sein 2008 201.
 - - prévention maladies cardiovasculaires et vieillissement neurologique 2010 543.
 - - schémas thérapeutiques 2012 415.

- vitamine D 2012 365.
- Méthotrexate en gynécologie, utilisation hors AMM, avis d'experts 2014 719.
- Misoprostol en gynécologie-obstétrique, usage hors AMM, avis d'experts 2013 937.
- Nullipare, contraception intra-utérine 2014 75.
- Obésité
 - et AMP 2012 55.
 - et cancer du sein 2012 23.
 - chirurgie 2012 103.
 - et contraception hormonale 2012 35.
 - diététique 2012 75.
 - endocrinologie 2012 95.
 - et infertilité 2012 45.
 - physiopathologie 2012 17.
 - psychologie 2012 119.
- Obstétrique, simulation 2015 621 et 647.
- ONCO-FERTILITÉ
 - cancers gynécologiques pendant la grossesse 2011 185.
 - cancer du sein associé à la grossesse (prise en charge) 2011 165.
 - grossesses après un cancer du sein 2011 201.
 - impact des traitements médicaux du cancer sur la fertilité 2011 213.
 - préservation de la fertilité en cas de cancer gynécologique 2011 229.
 - préservation de la fertilité :
 - bioéthique 2011 295.
 - techniques médicales 2011 241.
 - techniques futures 2011 271.
- ORTHOGENIE
 - accès à l'IVG 2014 639.
 - accessibilité de l'IVG 2015 419.
 - contraception, droits de la femme 2015 553.
 - contraception définitive 2015 521.
 - contraception estroprogestative 2014 597, 2015 509.
 - contraceptions de longue durée 2015 535.
 - contraception et media 2015 435.
 - éducation à la sexualité 2014 665 et 691.
 - formation des internes 2015 461.
 - IMG ou IVG illégales 2014 709, 2015 545.
 - IVG chirurgicales hors centres hospitaliers 2015 409.
 - mortalité de l'IVG dans le monde 2015 485.
 - morbidité des DIU 2014 621.
 - préparation cervicale avant IVG 2015 479.
 - prévention primaire IVG 2014 691.
 - réseau de périnatalité 2014 649.
- Ovocytes
 - congélation 2009 69.
 - dons 2011 79.
- Ovogenèse et réserve ovarienne 2008 7.
- Paternités tardives 2008 117.
- PATHOLOGIES MAMMAIRES ET CANCER DU SEIN
 - Actualités en cancérologie mammaire 2014 327.
 - Actualités et perspectives 2009 173, 2013 383.
 - Agonistes de la LH-RH 2009 241.
 - Analogues de la GnRH 2012 247.
 - Analyse moléculaire 2012 343.
 - Anti-aromatases, effets secondaires 2010 313.
 - Biopsies 2008 247.
 - biopsie des rechutes 2014 341.
 - Cancer de la prostate chez les hommes porteurs BRCA 2010 437, 441.
 - Cancer du sein de la femme âgée 2008 493, 2010 303.
 - Cancer du sein chez l'homme
 - particularités, épidémiologie, facteurs de risques 2010 441.
 - prise en charge 2010 415.
 - Cancer infiltrant du sein
 - exploration et traitement de la région axillaire, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2013 487.
 - traitement chirurgical 2010 343.
 - Cancer du sein multifocal 2009 327.
 - Cancer du sein métastatique 2012 175.
 - Cancer du sein précoce 2012 209.
 - Cancer du sein triple négatif 2012 187.
 - Cancers bifocaux : traitement conservateur ou ganglion sentinelle ? 2011 421.

- Cancers du sein
- - actualités 2014 327.
- - bilan d'extension initial 2014 415.
- - comptes-rendus, critères de qualité 2011 477.
- - prise en charge 2011 357.
- - prolifération, recommandations 2013 Saint-Paul-de-Vence 2013 601.
- - T1abNOMO, recommandations 2013 Saint-Paul-de-Vence 2013 421.
- Carcinome canalaire infiltrant, réexcision 2011 467.
- Carcinome *in situ*
- - radiothérapie, recommandations 2010 377.
- - traitement médical 2010 365.
- Carcinome intracanaire :
- - chirurgie 2008 411.
- - et IRM mammaire 2008 397, 2010 337.
- Centre de suivi 2008 225, 387.
- Chimiothérapie :
- - et fertilité 2010 395.
- - et Ki67 2011 505.
- - et réserve ovarienne 2008 329.
- - néo-adjuvante 2008 317, 375.
- Chirurgie oncoplastique 2008 259, 375.
- Consensus 2009 435.
- Contraception après cancer du sein 2010 449.
- Densité mammaire 2013 411.
- DIEP 2014 399.
- Fertilité - préservation 2008 343, 2010 395.
- Ganglion sentinelle :
- - détection par un radio-imageur portable 2008 441.
- - examen histologique extemporané 2008 313, 2009 377, 2011 393.
- - examen par technique OSNA 2012 343.
- - ganglion sentinelle positif : curage axillaire ? 2011 411.
- - indications classiques et limites 2011 367.
- - site d'injection 2008 293.
- Grossesse après cancer du sein 2008 475, 2010 463.
- HER 2012 175.
- Hormonothérapie des cancers du sein :
- - effets secondaires 2009 229.
- - des femmes ménopausées 2009 203.
- - pour qui, comment 2009 189.
- Hyperplasies atypiques 2009 253, 263, 2012 237 et 327.
- - chirurgie 2008 451, 2009 309.
- - implications thérapeutiques 2013 395.
- - traitement médical ? 2009 283.
- IRM mammaire :
- - et carcinome intracanaire 2008 397.
- - et prise en charge des cancers du sein 2008 425.
- - indications, compte rendu 2011 493.
- Ki67 et chimiothérapie 2011 505.
- Mammoscintigraphie 2012 285.
- Mammectomies sous-cutanées 2012 137.
- Mastectomie 2012 227.
- Métastase osseuse, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2013 591.
- Microchimérisme 2008 359.
- - et obésité 2012 23.
- Modèles statistiques 2014 423.
- Néoplasies lobulaires 2012 237.
- Oncoplastie, indications et limites 2011 455.
- Oncotype DX 2012 209.
- Papillomes 2012 325.
- Prédiction 2009 411.
- Radiothérapie
- - hypofractionnée 2008 285.
- - partielle accélérée 2009 343.
- - postopératoire 2012 227.
- Reconstruction mammaire immédiate 2011 439, 2012 137.
- Récidive locale 2009 365.
- Réseau CALG (Cancers Associés à La Grossesse) 2008 387.
- Risques 2008 215.
- Tamoxifène 2012 167.
- Tests moléculaires 2009 397.
- Thérapies antiangiogéniques 2012 263.
- Tomosynthèse 2012 297.

- Traitement anti-hormonal 2012 161.
- Traitements néoadjuvants et classification moléculaire, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2013 533.
- Tumeurs phyllodes 2012 307.
- Tumeurs rétro-aérolaires et maladie de Paget 2009 337.
- Tumeurs triple négatives 2014 361.
- Tumorectomie 2012 307.
- VEGF, VEGFR 2012 263.
- Pathologie pelvienne, imagerie 2014 99.
- Pertes de grossesse (RPC) 2014 765.
- Post-partum (RPC) 2015 697.
- Prééclampsie - prise en charge des formes graves 2009 595.
- PRÉMÉNOPAUSE**
- Bouffées de chaleur (traitement) 2002 133.
- Composition corporelle (et THS) 2002 5.
- Contraception après 35 ans 2002 73.
- Quand débiter le traitement 2002 173.
- Destruction de l'endomètre 2002 45.
- Dosages hormonaux 2002 121.
- Fertilité (déclin de la) 2002 67.
- Freinage-substitution (schéma) 2002 145.
- Grossesse et ses risques 2002 91.
- Infertilité 2002 105.
- Ménométrorragies 2002 31.
- Nutrition 2002 15.
- AMP 2002 105.
- Ovariectomie facultative 2009 123.
- Poids, nutrition, exercice 2002 13.
- Progestatifs 2002 139.
- Réduction de l'endomètre 2002 45.
- Risque fracturaire 2011 579.
- Stérilet au lévonorgestrel 2002 31.
- THS et composition corporelle 2002 5.
- Tolérance des traitements stéroïdiens 2002 159.
- Prévention de l'infertilité 2015 103.
- Prolactine et risque de cancer du sein 2013 145.
- Psychosomatique (voir Gynécologie psychosomatique)
- RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE (RPC)**
- Accouchement en cas d'utérus cicatriciel 2012 605.
- Actualisation de la prise en charge des myomes 2011 803.
- Cancer de l'endomètre, RPC INCa 2010 763.
- Chirurgie du sein, chirurgie du ganglion sentinelle, RPC Nice - Saint-Paul-de-Vence 2011, 2011 519.
- Le diabète gestationnel 2010 727.
- Diagnostic et prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme adulte 2009 621.
- Dystocie des épaules 2015 719.
- Extractions instrumentales 2008 621.
- Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 2007 543.
- Grossesse prolongée et terme dépassé 2011 791.
- Grossesses à risque, orientation des femmes, synthèse RPC HAS 2010 793.
- Hystérectomie pour pathologie bénigne 2015 733.
- Le retard de croissance intra-utérin 2013 979.
- Les grossesses gémellaires 2009 671.
- Les hémorragies du post-partum 2014 745.
- Les infections génitales hautes 2012 593.
- Les pertes de grossesse 2014 765.
- Les tumeurs bénignes du sein 2015 663.
- Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes 2013 955.
- Modalités de surveillance fœtale pendant le travail 2007 507.
- Post-partum 2015 697.
- Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus 2011 825.
- Prévention du cancer du col de l'utérus 2007 527.
- Prévention des complications de l'hystéroscopie 2013 1001.

- La prise en charge du couple infertile 2010 741.
- Prise en charge des ménométrorragies en préménopause 2008 637.
- Risques de la voie d'abord en cœlioscopie 2010 757.
- Recommandations techniques radiothérapie Saint-Paul-de-Vence 2011 557.
- Réserve ovarienne et infertilité 2011 21, 55.
- Risques obstétricaux - Approche multidisciplinaire 2007 375.
- Salpingites - conduite à tenir 2007 65.
- Santé, simulation 2015 633.
- Sélection du sexe pour convenance personnelle 2006 153.
- SIMULATION ET PÉDAGOGIE**
 - compétences techniques en chirurgie, évaluation 2015 657.
 - endoscopie gynécologique, certification européenne 2015 641.
 - modèles virtuels 2015 625.
 - simulation en chirurgie gynécologique et en obstétrique 2015 621.
 - simulation haute fidélité en obstétrique 2015 647.
 - structures, coût 2015 633.
- Spermogramme 2015 117.
- STÉRILISATION**
 - Masculine 2006 147.
 - Tubaire - Indications, techniques résultats, conséquences 2006 135.
- Stimulation ovarienne 2011 71.
- Stimulation de l'ovulation 2010 75.
- Syndrome des ovaires polykystiques 2010 75, 87, 2011 101, 2015 207.
- TABAC ET GROSSESSE**
 - et poids de naissance 2010 213.
 - retentissement postnatal 2010 205.
 - sevrage 2010 237.
 - tabac, grossesse utérine et fausse couche spontanée 2010 185.
 - tabacologie, notions essentielles 2010 179.
- tabagisme passif, troubles respiratoires et risque de mort subite du nourrisson 2010 223.
- Testostérone, déficit 2013 323.
- Trisomie 21, dépistage 2010 119.
- Thrombose et reproduction 2011 115, 119, 127, 139.
- Trompes, imagerie 2014 129.
- TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS**
 - À l'adolescence 2004 89.
 - Bilan paraclinique 2004 23.
 - Biologie 2004 37.
 - Contraception après endomérectomie 2004 157.
 - Embolisation (place ?) 2004 165.
 - Endomérectomie 2004 141.
 - Étiologies 2004 37.
 - Échographie - examens ultrasonores 2004 15.
 - Hystérectomie :
 - les complications sont-elles liées à la voie d'abord ? 2004 183.
 - le vécu de l'hystérectomie 2004 175.
 - Épidémiologie 2004 5.
 - En périménopause 2004 101.
 - En post-ménopause 2004 119.
 - Risques oncologiques après destruction endométriale 2004 151.
 - Stérilet aux hormones 2004 75.
 - Thermothérapie 2004 141.
 - Traitement chirurgical (quand ?) 2004 131.
 - Traitements non hormonaux 2004 61.
- Tumeurs bénignes du sein (RPC) 2015 663.
- Urgence obstétricale, simulation 2015 647.
- Utérus - imagerie 2008 21, 2014 129.
- Vaccination anti-HPV 2007 171, 187, 193, 2011 731, 2014 437.
- Vaginose bactérienne 2007 141.
- VaIN - traitement 2007 217.
- Vieillesse - gynécologue et âge 2009 101.
- Vulvo-vaginites de l'enfant 2007 5.

LISTE ALPHABÉTIQUE DES NOMS D'AUTEURS DES MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE MÉDICALE 2002-2015

- Acker O 2008 259, 2009 377, 2010 415.
 Agostini A 2004 141 et 151 et 165, 2006 165, 2013 233, 2015 479 et 621.
 Aimard L 2011 557.
 Akladios CY 2011 421 et 755, 2012 247 et 547, 2013 679, 2014 463.
 Alran S 2008 301.
 Alvarez S 2015 103.
 Amar E 2014 141.
 Amaral P 2012 571.
 Ancel PY 2008 387.
 André F 2009 397, 2013 601.
 André G 2002 133, 2008 189, 2009 153, 2010 543, 2011 567, 2012 415, 2013 287, 2014 167, 2015 227.
 Ansquer Y 2005 37.
 Antoine JM 2007 111, 2008 21, 2010 395, 2011 71 et 213.
 Antoine M 2008 225, 2009 263, 2010 441, 2011 393 et 505.
 Antonetti E 2006 271.
 Aractingi S 2008 359.
 Arbion F 2009 377.
 Ardaens-Boulier K 2011 677, 2014 75.
 Arlicot C 2009 377.
 Arnal JF 2008 135.
 Arnould L 2014 361.
 Arowas L 2013 771.
 Asselin I 2014 665.
 Atlan M 2014 399.
 Aubin HJ 2007 293, 2010 179.
 Audebert A 2006 201.
 Auzimour P 2013 851.
 Averous G 2011 755, 2013 679.
 Avril C 2012 45.
 Ayel JP 2010 741, 2014 225.
 Aynaud O 2015 339.
 Azria D 2011 557.
 Bachelot A 2012 35.
 Bajos N 2006 97.
 Baldauf JJ 2008 519, 2010 677, 2011 755, 2012 547, 2013 679, 2014 463, 2015 297 et 315.
 Ballanger-Desolneux F 2014 59.
 Ballester M 2009 411, 2011 455, 2012 187, 2013 411, 2014 327 et 415.
 Balogova S 2012 285.
 Bamogho E 2012 227.
 Bannier M 2009 365, 2011 411.
 Barranger E 2004 23, 2008 441, 2011 519, 2012 209, 2013 487.
 Barrière P 2008 7, 2011 21 et 271.
 Basdevant A 2012 17.
 Basile C 2008 329.
 Batallan A 2004 75.
 Baulon E 2010 677, 2011 755, 2012 547, 2013 679, 2014 463.
 Bauville E 2003 87, 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633, 2014 107.
 Bazot M 2006 263, 2008 21, 2010 395.
 Beaumont E 2013 853.

- Beerli M 2004 165.
 Begler J 2007 271.
 Béjui-Hugues H 2013 877.
 Belaid Y 2013 189, 2015 55 et 129.
 Belaisch-Allart J 2002 61, 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75, 2011 55, 2013 189, 2015 55 et 129.
 Belaroussi B 2008 225.
 Belkacemi Y 2013 421.
 Bellocq JP 2009 253.
 Benard J 2015 139.
 Bendavid Athias C 2009 309, 2011 367, 2012 343.
 Bendifallah S 2013 395.
 Benhamou D 2006 245, 2011 139.
 Benifla JL 2006 271.
 Ben M'Barek I 2015 461.
 Benoit A 2015 139.
 Bergeron C 2009 535 et 579, 2011 721, 2015 383.
 Bentivegna E 2010 185.
 Benzacken B 2011 39.
 Béraud E 2014 107.
 Bercau G 2010 245, 2011 343.
 Berdah J 2012 55.
 Berlin I 2010 205.
 Berlioz-Arthaud A 2007 253.
 Berrebi A 2003 105.
 Bertel C 2008 451, 2009 309.
 Bessières N 2015 485.
 Bettahar K 2014 691.
 Bézu C 2011 357, 2012 161 et 187 et 237.
 Billebeau A 2015 461.
 Blanc B 2004 141 et 151 et 165.
 Blanc F 2009 153.
 Blanc J 2010 703.
 Blanchère JP 2007 149.
 Blanchot J 2008 451.
 Bleuzen A 2010 139.
 Blum GF 2007 311.
 Bodez V 2011 557.
 Body G 2008 259, 2009 377, 2010 415, 2011 519, 2012 137.
 Bohbot JM 2007 141.
 Boisrame T 2015 297.
 Boisserie T 2010 377.
 Bollet M 2011 557.
 Bongain A 2005 5.
 Bonifazi M 2013 895.
 Bonneau C 2010 153, 2014 423.
 Bonnefoi H 2008 377.
 Bonnefoy M 2008 493.
 Bonnier P 2011 477.
 Bonnierbale M 2003 5.
 Boog G 2010 251.
 Boquet B 2011 213.
 Bordes V 2009 327, 2010 343, 2011 467.
 Borghese B 2006 173.
 Borgne A 2007 293, 2010 179 et 237.
 Borne H 2013 659, 2014 565, 2015 361.
 Botchorishvili R 2007 409, 2015 651.
 Bory JP 2007 27, 2015 389.
 Boubli L 2002 91 et 159, 2004 119, 2005 47, 2007 85 et 235 et 429, 2009 521 et 555, 2010 35 et 595 et 641 et 703, 2011 775, 2012 405 et 513 et 571, 2013 367 et 719, 2014 577, 2015 401 et 621.
 Boucher C 2008 225.
 Bouet PE 2012 499, 2015 647.
 Bouillot JL 2012 103.
 Boukerrou M 2015 633.
 Boulanger JC 2003 87 et 97, 2008 575 et 585, 2009 495 et 657, 2012 475.
 Boulard V 2011 101.
 Boulot P 2007 271.
 Bourget G 2011 101.
 Bourcier C 2008 285, 2011 557.
 Bousquet G 2012 209.
 Bousson F 2006 229.
 Boutet G 2009 579.
 Boutié P 2015 435.
 Bouvy-Lazorthes A 2003 105.
 Boyard J 2015 347.
 Braham R 2009 109.
 Branger B 2014 649.
 Brasseur F 2008 93.
 Bretelle F 2002 91, 2004 151, 2007 429.
 Bricaire L 2013 165, 2014 25.
 Bricou A 2006 173 et 271.
 Brieu M 2015 625.
 Bringer J 2002 13, 2003 155.
 Bringer-Deutsch S 2009 7.
 Brouland JP 2012 209.
 Brugère S 2014 39.
 Brun JF 2002 13.
 Brun JL 2002 45, 2004 131, 2007 171 et 337, 2008 387, 2013 65 et 955.

- Brzakowski M 2008 93, 2010 67, 2013 189.
- Burtin F 2013 749.
- Buvat J 2013 321.
- Cabry R 2008 93, 2011 101, 2013 99.
- Campion L 2011 467.
- Campo R 2015 641.
- Camus A 2007 253.
- Canard G 2012 103.
- Cancel-Tassin G 2010 437.
- Canis M 2007 409.
- Carbonne B 2005 37, 2013 979, 2014 735.
- Carcopino X 2007 235, 2009 521 et 555 et 565, 2010 35 et 641 et 703, 2011 703 et 775, 2012 405 et 513 et 571, 2013 367 et 719 et 737, 2014 577, 2015 401.
- Castagno B 2003 105.
- Castaing N 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75.
- Catala L 2006 229, 2007 15, 2010 343, 2011 201, 2012 499, 2014 505, 2015 371.
- Catalayud AM 2003 105.
- Celhay O 2015 651.
- Ceugnat L 2013 533.
- Chabbert-Buffet N 2008 225, 2009 173, 2010 395 et 449, 2011 213, 2012 95, 2013 179 et 411, 2014 327, 2015 509.
- Chabot JM 2013 923.
- Chambenoit C 2013 99.
- Chanal J 2012 447.
- Chanelles O 2008 31, 2010 153.
- Chanoufi B 2007 491.
- Chapron C 2005 37 et 99, 2006 173.
- Charbonnel-Massé A 2005 115.
- Charles-Vanhoucke C 2007 65, 2009 337. Charon Y 2008 441.
- Chau C 2007 429.
- Chauchat P 2012 285.
- Chauveaud A 2008 387.
- Chéreau-Ewald E 2012 167 et 237.
- Chevreau J 2014 495, 2015 315.
- Chis C 2006 321.
- Chopier J 2008 225 et 425, 2010 441, 2011 493, 2012 285, 2013 411, 2014 415.
- Chopin N 2006 173.
- Chouraqui A 2011 55, 2013 189, 2015 55 et 129.
- Christin-Maitre S 2006 225, 2009 109, 2013 165, 2014 25.
- Claeys C 2008 93.
- Classe JM 2009 327, 2010 343, 2011 467 et 519, 2013 487.
- Clavel C 2009 507.
- Clézardin P 2013 591.
- Clough K 2011 579.
- Coeffic D 2013 421.
- Cohen M 2011 411.
- Coiffic J 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633, 2014 107.
- Colas C 2008 225.
- Colas JM 2007 495.
- Combaud V 2011 201, 2012 499.
- Comtet M 2014 277, 2015 139.
- Copin H 2008 93, 2011 101.
- Conard J 2011 115, 2013 23.
- Conri V 2014 225 et 231.
- Corigliano N 2012 103.
- Cormier C 2008 177, 2015 249.
- Cornud F 2014 141.
- Cortet-Rudelli C 2013 129.
- Cosson M 2007 347, 2015 625.
- Coste MH 2015 435.
- Cotici V 2006 229.
- Cotte B 2007 409.
- Cottu P 2013 421.
- Coudert B 2012 263, 2014 361.
- Courbière B 2014 255.
- Coussy F 2012 23.
- Coutant C 2008 293, 2009 411, 2010 441, 2014 361 et 423.
- Cravello L 2004 89 et 141 et 151 et 165, 2006 165, 2015 621.
- Croce S 2009 253, 2010 463.
- Crochet P 2015 621.
- Cros J 2009 263.
- Cuminet J 2011 455.
- Cussenot O 2010 437 et 441.
- Cutuli B 2011 557.
- Cuvier C 2009 203.
- Dalenc F 2013 421.
- Dallay D 2004 131.

- Daraï E 2006 185 et 263, 2008 21, 2009 173 et 411, 2010 395, 2011 213 et 455 et 493, 2012 161 et 187 et 237, 2013 395 et 411, 2014 327 et 415, 2015 663.
- Darnaud T 2004 37.
- Darnis E 2007 359.
- David P 2014 649, 2015 479 et 521.
- Dauplat MM 2013 487.
- Debléd N 2008 317.
- Decanter C 2014 297.
- Decuyppère F 2005 99.
- Dedecker F 2002 121.
- Defert S 2009 77.
- Deffieux X 2010 87 et 757, 2011 825, 2013 1001, 2014 765, 2015 733.
- Dehghani C 2012 325.
- Dejode M 2009 327, 2010 343, 2011 467.
- Delalogue S 2009 397, 2013 601.
- de Larouzière V 2010 395, 2011 213.
- Delecour L 2013 799.
- Deleplanque K 2004 37.
- Delimann C 2012 221.
- Delmas-Lanta S 2015 315.
- Delotte J 2005 5.
- Delpech Y 2012 209.
- Deluen F 2012 221.
- Demaria F 2006 271.
- Demazoin MC 2013 771.
- Dempster J 2007 435.
- d'Ercole C 2002 91 et 159, 2004 119, 2007 429, 2012 605.
- Derniaux E 2008 553.
- Desbrière R 2002 91, 2007 429.
- Descamps P 2006 41 et 229, 2007 15, 2009 481, 2010 343, 2011 201, 2012 499, 2014 505, 2015 371 et 647.
- Deschamps MO 2008 225.
- Desmoullins I 2012 263, 2014 361.
- Desseauve D 2013 895.
- de Tayrac R 2003 5, 2004 157.
- De Troyer J 2007 85 et 429.
- de Reilhac P 2009 579.
- Deutsch-Bringer S 2011 295, 2014 225 et 317.
- De Ziegler D 2012 55.
- Dhainaut C 2004 75.
- d'Halluin F 2008 451.
- Digeon B 2003 49.
- Donadille B 2009 109.
- Douvier S 2007 125, 2009 487, 2011 645, 2012 535, 2013 707, 2014 161.
- Drapier-Faure E 2009 139.
- Dravet F 2009 327, 2010 343, 2011 467.
- Drean Y 2008 575, 2010 61.
- Dubernard G 2004 23, 2006 185 et 263, 2008 359.
- Dubot C 2012 175.
- Ducancelle A 2012 499.
- Duclusaud A 2003 105.
- Duflos-Cohade C 2007 5.
- Dulière L 2003 49.
- Dupas C 2009 109.
- Dupond S 2011 101.
- Dupont A 2010 237.
- Dupont C 2013 799.
- Duport N 2009 455.
- Durier M 2009 283.
- Duval A 2010 337.
- Duval MA 2008 441.
- Eglin G 2007 15 et 497.
- Eisinger F 2008 215.
- Eiss D 2014 141.
- Elia D 2002 5.
- El-Khoury C 2008 397.
- Emeriau ME 2011 165.
- Espié M 2006 73, 2008 201, 2009 203, 2012 23.
- Estrade JP 2004 131, 2006 165.
- Etienne MF 2003 97.
- Ettore F 2013 533.
- Faivre E 2010 87.
- Fajac A 2008 225, 2010 441.
- Falandry C 2008 493.
- Falguières M 2013 771.
- Faller E 2015 297.
- Fanchin R 2008 329, 2011 241.
- Farah Z 2012 17 et 55.
- Faucher P 2003 35, 2006 323, 2013 249, 2014 621.
- Fauconnier A 2005 83, , 2009 621, 2010 757.
- Faure M 2011 575, 2014 161.
- Fauvet R 2009 241, 2010 303.
- Favier C 2013 263.
- Favre M 2009 467, 2013 771.
- Favre R 2010 119.

- Favreau JJ 2008 475.
 Favrin S 2013 781.
 Fender M 2010 677, 2011 755, 2013 679, 2014 463, 2015 297.
 Fenichel P 2009 189.
 Fenomanana S 2013 65.
 Fernandez H 2004 5 et 101 et 157, 2008 631, 2010 87 et 185, 2011 803, 2013 65.
 Ferrand M 2006 97.
 Ferretti C 2015 183.
 Ferté-Delbende C 2010 21.
 Fevre A 2013 29.
 Fitoussi A 2011 439.
 Flipo B 2009 219, 2010 449.
 Fondrinier E 2008 411, 2009 337, 2010 303.
 Forget S 2007 271.
 Fortier D 2004 61, 2006 73.
 Foucher F 2007 193, 2008 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 633, 2012 307.
 Foulot H 2006 173.
 Fournet P 2013 837.
 Franchi F 2007 429.
 Franck D 2011 557.
 Francoeur D 2007 375.
 Fréour T 2008 7, 2011 21 et 271, 2015 117.
 Frey C 2012 325.
 Frey I 2004 15.
 Freyer G 2008 493.
 Fries N 2007 271.
 Fritel X 2009 627, 2013 955, 2015 663.
 Frydman N 2011 241.
 Frydman R 2008 329 et 387.
 Fumoleau P 2012 263, 2014 367.
 Gadonneix P 2012 325.
 Gagneur O 2006 281, 2010 61, 2013 99.
 Gairard B 2008 475.
 Gamerre M 2006 165.
 Gandon G 2012 343.
 Gaudin S 2006 321.
 Gaudy-Graffin C 2015 347.
 Gavillon N 2008 553.
 Gervaise A 2004 5 et 101 et 157, 2010 87.
 Ghenassia-Vidal C 2006 297, 2010 337.
 Ghighi G 2003 87.
 Giacchetti S 2009 203.
 Giard S 2011 519.
 Gibeault M 2006 263.
 Giraudeau B 2015 347.
 Gligorov J 2008 225, 2009 173, 2010 395 et 441, 2011 213 et 493, 2012 161 et 175.
 Godey F 2012 343.
 Goffin V 2013 145.
 Goffinet F 2014 745.
 Golfier F 2015 733.
 Gompel A 2008 153 et 189, 2010 603, 2011 595, 2014 201, 2015 219.
 Gonçalves A 2013 53.
 Gondry J 2006 281, 2007 207, 2008 575 et 585, 2009 521 et 555 et 565 et 579, 2010 617 et 641 et 657, 2011 685, 2012 571, 2013 99 et 737, 2014 495, 2015 49 et 315 et 389.
 Gonin J 2011 393 et 505.
 Goudeau A 2015 347.
 Gourdy P 2008 135.
 Gouy S 2011 185.
 Gouyon JB 2015 633.
 Graesslin O 2003 49, 2004 61, 2005 115, 2006 73, 2007 27 et 65, 2008 553, 2009 77 et 283, 2011 165, 2012 593, 2013 29.
 Grangé G 2007 293, 2010 213.
 Grefenstette I 2008 73, 2009 7, 2010 75, 2011 55, 2013 189, 2015 55 et 129.
 Grolier F 2004 61, 2005 115.
 Grosdemouge I 2006 321.
 Grzegorzczuk-Martin V 2010 75, 2011 55.
 Grynberg M 2011 241, 2014 225 et 255 et 277, 2015 139.
 Guedra L 2013 29.
 Guenat D 2014 529.
 Guillo E 2008 293.
 Guinebretiere JM 2013 601.
 Guiu S 2012 263.
 Haberer S 2012 221.
 Haeringer MT 2005 149.
 Hafhouf E 2011 39.
 Hagnere P 2008 575.
 Haguenoer K 2015 347.
 Haie-Meder C 2011 185.
 Hamy AS 2009 203.

- Harlicot JP 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633, 2014 437.
 Harvey T 2010 47, 2011 127.
 Hassoun D 2014 621, 2015 409.
 Heard I 2009 467, 2013 771.
 Hébert T 2008 259, 2009 377.
 Hédon B 2009 27, 2010 741, 2011 295, 2014 377.
 Hélénon O 2014 141.
 Hennequin C 2011 557, 2013 533.
 Henno S 2013 749.
 Henri I 2008 93.
 Héraud MH 2003 97.
 Herbreteau D 2010 139.
 Hesters L 2011 247.
 Hocké C 2011 695, 2014 237.
 Houvenaeghel G 2009 365, 2011 471 et 519, 2013 487.
 Huchon C 2014 423 et 765.
 Hudry D 2014 367.
 Huguet F 2009 343, 2010 377, 2012 221.
 Huissoud C 2013 799.
 Huynh B 2015 387.
- Jacot W 2013 421.
 Jacquesson-Fournols L 2012 55, 2015 207.
 Jaquetin B 2009 621, 2011 377.
 Jacquin E 2011 633.
 Jaffré I 2009 327, 2010 343, 2011 467.
 Jalle T 2007 15.
 Jamin C 2002 145, 2014 597, 2015 535.
 Jardin A 2006 147, 2008 49.
 Jardon K 2007 409.
 Jauffret C 2010 35.
 Jeandel C 2003 173, 2015 23.
 Jean Dit Gautier 2015 625.
 Jeanneret-Grosjean C 2007 15.
 Jouannic JM 2006 271.
 Jouly F 2004 183.
 Jouot J 2003 49.
 Judlin P 2003 67, 2007 45 et 65, 2012 593.
 Jung S 2005 149.
- Kane A 2012 325.
 Kasbaoui SM 2015 97.
 Kern AM 2008 189.
 Kerrou K 2008 441.
 Khallil A 2012 175.
- Khosrotehrani K 2008 359.
 Kiani A 2012 307.
 Kirova Y 2011 557.
 Koskas M 2008 37.
 Kpogbemabou N 2013 309.
 Krauth JS 2009 123.
 Kulski O 2009 7, 2010 75, 2011 55, 2013 189, 2015 55 et 129.
- Labat JJ 2005 67.
 Laberge PY 2007 435.
 Lacau St Guily J 2012 439.
 Lachowsky M 2004 175, 2005 185, 2008 59, 2009 707, 2013 205, 2015 553.
 Lacoëuille C 2012 499.
 Lacroix-Triki M 2013 427.
 Lafont C 2008 27.
 Lalloum M 2012 23.
 Lamazou F 2011 247.
 Lambaudie E 2009 365, 2011 471.
 Lanta S 2008 575 et 585, 2009 495, 2010 657, 2011 685, 2013 737, 2014 495.
 Larousserie F 2008 73, 2009 7, 2010 75.
 Larue L 2011 179.
 Lathelize J 2013 895.
 Latombe S 2008 259.
 Laurant F 2014 639.
 Lavoué V 2008 451 et 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 667, 2012 307 et 343, 2013 749, 2014 107 et 437, 2015 663.
- Le Borgne H 2007 277.
 Lecerf JM 2012 75.
 Le Coutour X 2015 419.
 Lefebvre C 2010 343, 2014 505.
 Lefebvre G 2008 343.
 Lefebvre P 2003 155.
 Lefebvre-Lacoëuille C 2006 229, 2007 15, 2011 207.
 Legendre G 2015 647.
 Lejeune-Saada V 2011 307, 2015 719.
 Lémery D 2014 765.
 Lemler D 2009 33.
 Le Nagat S 2009 343, 2010 377.
 Leng JJ 2002 45.
 Léonard F 2006 173.
 Lepercq J 2010 727.
 Leridon H 2006 97.
 Lesur-Schwander A 2015 23.
 Le Tohic A 2006 327.

- Letombe B 2006 5, 2008 59 et 189,
2010 21 et 513, 2012 379, 2013 47 et
215 et 309.
- Letourneux C 2008 475.
- Letouzey V 2015 647.
- Letur H 2011 79.
- Levaillant JM 2013 65, 2014 129.
- Levêque J 2007 193, 2008 451 et 533,
2009 309 et 539, 2011 367 et 633 et
703, 2012 307 et 343, 2013 749 et
955, 2014 107 et 437.
- Lévy G 2015 83.
- Levy R 2007 253, 2011 39.
- Lewin F 2003 197.
- Lhommé C 2011 185.
- Lissens A 2015 641.
- Lkah C 2014 399.
- Logerot H 2011 79.
- Loisel S 2013 913.
- Lopès P 2004 183, 2006 135, 2007 217
et 359, 2008 189, 2010 559, 2011
613 et 731, 2014 187, 2015 277.
- Lorand S 2011 367.
- Lorgis V 2014 361.
- Lotz JP 2012 175.
- Lourdel E 2008 93, 2011 101, 2013 99.
- Loussouarn D 2009 327, 2010 61, 2011
467.
- Lucas-Martini L 2012 17.
- Lucot JP 2007 347.
- Machaux-Tholliez D 2012 119.
- Madelenat P 2002 31, 2004 75, 2005
83, 2010 153.
- Madranges N 2008 317.
- Mage G 2007 409.
- Maget V 2015 55 et 129.
- Maillet L 2012 499.
- Malca N 2014 399.
- Mamy L 2010 61.
- Mandelbaum J 2010 395.
- Mandelbrot L 2005 37.
- Marchetta J 2007 243, 2009 481 et 555
et 579, 2010 633 et 641, 2011 743,
2012 499 et 571, 2013 669, 2014
505, 2015 371.
- Marès P 2002 173, 2015 647.
- Marisglia H 2008 285.
- Marpeau L 2015 697.
- Marret H 2009 377, 2010 139 et 415,
2011 803, 2013 937, 2014 719, 2015
347.
- Martin E 2014 361.
- Mathelin C 2008 475, 2009 253, 2010
463, 2011 421, 2012 247.
- Mathevet P 2011 229.
- Mathieu d'Argent E 2010 395, 2011 213.
- Matsuzaki S 2007 409.
- Mauriac L 2008 317.
- May-Panloup P 2006 229.
- Mayenga JM 2008 73, 2009 7, 2010 75,
2011 55, 2013 189, 2015 55 et 129.
- Mayeur O 2015 625.
- Mazouni C 2008 375.
- Menard JP 2008 375.
- Mendel A 2014 543.
- Mercier FJ 2006 245.
- Mergui JL 2004 15 et 23, 2007 187,
2008 31, 2009 555 et 579, 2010 641,
2011 623, 2012 571, 2013 649, 2014
557, 2015 327.
- Merlet F 2011 79.
- Merviel P 2006 281, 2008 93, 2011 101,
2013 99.
- Mesbah H 2012 343.
- Meyer C 2005 149.
- Mezzadri M 2007 15, 2012 499.
- Michel ME 2008 553.
- Milliez J 2006 153.
- Millot F 2010 395.
- Mimoun S 2005 191.
- Mir O 2008 387.
- Mirallié S 2011 271.
- Missey-Kolb H 2006 107.
- Mokdad A 2008 73, 2009 7, 2010 75.
- Monnier L 2010 377, 2012 221.
- Monnier-Barbarino P 2002 105, 2004
37.
- Monsonogo J 2013 697, 2014 449.
- Morcel K 2007 193, 2008 533, 2009
309 et 539, 2011 367 et 661.
- Moreau C 2006 97.
- Morel-Soldner I 2008 493.
- Morice P 2008 387, 2011 185.
- Morin B 2011 421.
- Morin L 2007 421.
- Morin Surroca M 2010 87.
- Mortemousque I 2010 415.
- Mottier N 2011 455.

- Moufouki M 2006 245.
 Mougou C 2008 599, 2009 507, 2011 633, 2013 625, 2014 529 et 543.
 Moumin H 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75.
 Mounier-Véhier C 2013 309.
 Mousteou F 2009 579.
 Mousty E 2015 647.
 Muhlstein J 2009 123.
 Mulet F 2006 41.
 Muller E 2013 189.
 Muszynski C 2009 565, 2010 617, 2013 737, 2014 495, 2015 315 et 389.
 Naepels P 2006 281.
 Najjar R 2007 501.
 Nasreddine A 2010 61, 2013 99.
 Nataf V 2012 285.
 Neveu ME 2015 651.
 Nicolas F 2013 749, 2014 437.
 Niro J 2015 651.
 Nisand I 2005 149, 2006 121, 2008 121, 2009 55, 2010 119, 2013 47 et 887, 2014 709, 2015 545.
 Nos C 2011 519.
 Oger-Charra S 2007 125.
 Ohl J 2012 247.
 Oliéric MF 2008 93.
 Olive D 2009 521.
 Orio F 2003 173.
 Ouldamer L 2009 377, 2010 415, 2012 137.
 Oury JF 2008 621.
 Paillocher N 2008 411.
 Panel P 2005 17, 2006 321, 2015 651.
 Pannier C 2010 617.
 Parant O 2008 359.
 Paris F 2003 176.
 Patat F 2010 139.
 Pautier P 2011 185.
 Peiffer G 2007 293, 2010 213.
 Peignaux K 2014 361.
 Pelage L 2013 65.
 Pelisse M 2012 461.
 Pélissier-Langbort C 2002 139, 2005 137, 2006 49.
 Perrot N 2004 15, 2012 297, 2014 99.
 Pessis R 2014 399.
 Petit T 2013 601.
 Pharisien I 2003 209.
 Philippe HJ 2007 493, 2015 485.
 Pichard C 2011 595.
 Piechon L 2007 429.
 Pierre F 2007 475, 2010 757, 2011 825, 2013 825 et 895 et 1001.
 Piétin-Vialle C 2006 173.
 Pirrello O 2015 91.
 Pitre S 2008 441.
 Poirot C 2008 343, 2010 395, 2011 213.
 Polena V 2007 187, 2015 327.
 Porcu-Buisson G 2004 89.
 Poree P 2012 343.
 Portnoi MF 2009 109.
 Poulet B 2009 263, 2011 393 et 505.
 Prétet JL 2009 507, 2011 633, 2013 625, 2014 529 et 543.
 Proust S 2004 183.
 Puech F 2009 611.
 Puppo S 2005 47, 2007 429.
 Quéreux C 2002 121, 2003 49, 2004 61, 2005 115, 2006 73, 2007 27 et 65, 2008 553, 2009 77.
 Quillien V 2012 343.
 Rabanel JR 2015 601.
 Rabischong B 2007 409, 2015 651.
 Racine-Thibaud AC 2007 15.
 Racinet C 2013 929.
 Radisevic-Robin N 2014 341.
 Rafii A 2014 317.
 Rahmoun M 2009 343.
 Raingeard I 2002 13, 2003 155.
 Ramanah R 2009 507, 2011 703, 2014 543.
 Raudrant D 2009 123.
 Raulic P 2009 579, 2010 713.
 Raynal P 2003 197, 2006 321.
 Reboul J 2015 563 et 577 et 593.
 Réfabert L 2010 223.
 Rempp C 2005 149.
 Renard E 2003 155.
 Renou M 2011 613.
 Renouvel F 2005 17.
 Reyat F 2005 83.
 Riant T 2005 61.
 Ribeiro-Creuzé C 2012 297.
 Ribot C 2008 165.

- Riethmuller D 2007 171 et 331, 2008 599, 2009 507 et 579, 2011 633 et 703, 2013 625, 2014 529 et 543.
- Rigaut J 2005 61.
- Rimailho J 2013 637.
- Rimailho J 2009 579, 2014 517.
- Ripart-Neveu S 2002 173.
- Rivoire C 2007 409.
- Robert AL 2011 633.
- Robert R 2005 61.
- Robidas E 2012 499.
- Robin G 2006 5, 2010 21, 2015 69.
- Rochat CH 2007 503.
- Roche C 2009 77.
- Rodier JF 2008 293.
- Rodrigues A 2004 75.
- Rodrigues M 2013 421.
- Roger V 2004 89 et 141 et 165.
- Rondeau V 2015 479.
- Rongières C 2015 91.
- Rouquette S 2008 451, 2009 309, 2011 367.
- Rousseau L 2006 291.
- Rouzier R 2006 185 et 297, 2008 225 et 293 et 359 et 387 et 441, 2009 173 et 411 et 435, 2010 395 et 441, 2011 165 et 213 et 357 et 455 et 493, 2012 161 et 187 et 237, 2014 423.
- Rozel C 2014 107.
- Rubod C 2015 625.
- Rudigoz CR 2013 799.
- Rusch E 2015 347.
- Sagan C 2009 327, 2011 467.
- Sainsaulieu Y 2011 79.
- Salet Lizée D 2012 325.
- Salmon R 2008 301.
- Sananes S 2004 23.
- Sandmire H 2010 273 et 281 et 291.
- Sanguin S 2013 99.
- Sanguinet P 2008 93.
- Sanselme-Cardenas ME 2015 563 et 601.
- Santulli P 2005 37.
- Scetbon F 2006 291, 2010 337.
- Scheffler F 2011 101, 2013 99.
- Scheuer-Niro B 2006 291, 2010 337.
- Schoettel B 2005 149.
- Segard L 2007 97.
- Seguin C 2011 347.
- Seince N 2003 209.
- Selle F 2012 175.
- Selleret L 2010 395, 2011 165 et 213.
- Selz J 2013 533.
- Senat MV 2015 697 et 719.
- Sénémaud B 2011 79.
- Sengchanh S 2015 347.
- Sentenac H 2015 419.
- Sentilhes L 2007 15, 2011 201, 2012 499 et 605, 2013 979, 2014 745, 2015 647 et 697 et 719.
- Serfaty D 2002 73, 2003 21, 2006 59, 2007 119, 2009 45, 2011 149.
- Sermondade N 2011 39, 2014 277, 2015 139.
- Seror JY 2006 291, 2008 247, 2010 337.
- Seroussi B 2008 225.
- Servajean S 2012 103.
- Sevestre H 2003 87, 2012 475.
- Sferlazzo K 2002 159, 2004 119.
- Sferlazzo Boubli K 2012 405, 2013 367.
- Shenfield F 2009 69.
- Shojai R 2002 91, 2007 235 et 429.
- Siebert R 2008 441.
- Sifer C 2014 277, 2015 139.
- Simon T 2005 149.
- Somé Der A 2014 437.
- Sonigo C 2014 277.
- Soubrier F 2008 225, 2010 441.
- Stines J 2015 23.
- Streuli I 2012 55.
- Stroumza N 2014 399.
- Subtil D 2011 791.
- Sultan A 2003 173.
- Sultan C 2003 173.
- Talbot JN 2012 285.
- Tamalet C 2009 521.
- Tamburro S 2007 409.
- Tas P 2008 451, 2009 309, 2011 367, 2012 307 et 343.
- Teilhac MF 2009 263.
- Temstet R 2008 93.
- Ternamian A 2007 435.
- Terzibachian JJ 2007 125.
- Thevenet S 2013 799.
- Thibaud E 2003 115.
- Thibault P 2013 923.
- Thibon P 2015 419.
- Thiounn N 2014 141.

- This P 2010 365.
 Thoma V 2010 677, 2011 755, 2012 547, 2013 679, 2014 463.
 Thomassin-Naggara I 2010 395, 2011 493, 2012 285 et 297, 2013 411, 2014 327 et 415.
 Thonneau P 2008 111.
 Thoury A 2002 31, 2005 83.
 Thulliez P 2007 253.
 Toledano A 2013 487.
 Toledano M 2009 203, 2011 241.
 Tondeur L 2013 771.
 Torre A 2008 329, 2010 87, 2014 317.
 Touboul E 2009 173 et 343, 2010 377 et 441, 2012 221.
 Touraine P 2010 167, 2013 115 et 145.
 Tourette C 2015 621.
 Treluyer JM 2008 387.
 Trémollières F 2008 165 et 189, 2010 313 et 481, 2011 579, 2012 365, 2013 351, 2014 209, 2015 277.
 Trèves R 2014 305.
 Trimeche S 2003 173.
 Urrutiaguer S 2010 61.
 Uzan C 2009 397, 2011 185.
 Uzan M 2003 209, 2004 15 et 23.
 Uzan S 2004 15, 2006 263 et 297, 2008 225 et 359 et 387 et 441, 2009 173 et 411, 2010 395 et 441, 2011 213 et 357 et 455 et 493, 2012 161 et 237, 2013 383 et 411, 2014 327 et 415.
 Vacher-Vitasse C 2015 563 et 583.
 Valmary-Degano S 2011 633.
 Van Belle Y 2015 641.
 Vandenbroucke L 2012 307, 2014 107.
 Vasseur C 2006 229.
 Vautravers A 2006 121.
 Vayssière C 2009 611, 2010 727, 2011 791, 2012 605, 2013 979, 2014 745.
 Vejux N 2004 151.
 Velten M 2015 297.
 Verhoest P 2006 281.
 Verstraete L 2010 395.
 Veyrie N 2012 103.
 Vidal L 2008 553.
 Vigoureux S 2015 461.
 Villet R 2012 325.
 Vilos G 2007 435.
 Vincens E 2012 325.
 Voltzenlogel MC 2009 539, 2012 307, 2013 749, 2014 437.
 Wafo E 2009 435.
 Wasserman C 2008 225.
 Wattiez A 2015 641.
 Weingertner AS 2010 119.
 Weitbruch D 2008 293.
 Weyl B 2007 493.
 Winer A 2015 633.
 Winer N 2014 735.
 Yazbeck C 2002 31, 2004 75, 2005 83.
 Young J 2003 129.
 Youssef Azer Akladios C 2010 677, 2015 297.
 Zarka V 2007 429, 2013 601.
 Zemmour G 2010 337.
 Zilberman S 2007 97, 2012 161 et 187 et 237, 2014 327 et 415.

ISBN 978 2 7114 0430 8

