COLLÈGE
NATIONAL DES
GYNÉCOLOGUES ET
OBSTÉTRICIENS
FRANÇAIS

MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE
Tome II

PUBLIÉES PAR I. NISAND, P. DERUELLE, O. GRAESSLIN

2017

DIFFUSION VIGOT – PARIS

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Mises à jour en gynécologie - Tome II

Le CNGOF remercie les responsables des sessions des 41es Journées nationales du CNGOF

Gynécologie médicale
G. Robin

Ménopause
P. Lopès, F. Trémollières

Colposcopie
X. Carcopino, J. Gondry

Gynéco-pathologie
J.L. Benifla, J.L. Brun

Pathologies mammaires
E. Daraï, C. Mathelin

Techniques chirurgicales
P. Descamps, H. Fernandez, O. Graesslin, F. Lécuru

Gynerisq
J.P. Laplace, V. Lejeune

Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France (SYNGOF)
E. Paganelli

Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)
A. Floquet

Session des internes
F. Pirot

Recommandations pour la pratique clinique
P. Laplace, M.V. Senat, L. Sentilhes, Y. Sellier
B. Hédon, S. Guillaume, K. Petitprez, V. Lejeune, L. Sentilhes
M. Canis, P. Collinet, X. Fritel, C. Revel-Delhom

C N G O F

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

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

ÉDITEUR
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
91 boulevard de Sébastopol – 75002 PARIS
Paris © CNGOF 2017
Diffusion : VIGOT
23 rue de l'École de Médecine – 75006 PARIS
Tél. : 01 43 29 54 50

Mises à jour en gynécologie - Tome II

Première partie
Gynécologie médicale
page 27

Deuxième partie
Ménopause
page 81

Troisième partie
Colposcopie
page 153

Quatrième partie
Gynéco-pathologie
page 209

Cinquième partie
Pathologies mammaires
page 285

Sixième partie
Techniques chirurgicales
page 407

Septième partie
Gynerisq
page 551

Huitième partie
Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France (SYNGOF)
page 599

Neuvième partie
Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)
page 641

Dixième partie
Session des internes
page 693

Onzième partie
Recommandations pour la pratique clinique
page 741

Les index (auteurs et matières) de toutes les Mises à jour du CNGOF (gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale) depuis 1977 sont disponibles sur le site internet du CNGOF à l'adresse suivante :

http://www.cngof.fr/journees-nationales/anciennes-journees

Première partie

Gynécologie médicale

TABLE DES MATIÈRES

Troubles du cycle à l'adolescence. Que dire ? Que faire ? 29
T. LE POULENNEC, S. CHRISTIN-MAITRE (Paris)

Troubles du comportement alimentaire et hormonothérapies à l'adolescence : quels risques osseux ? 43
F. TRÉMOLLIERES (Toulouse)

Sein de l'adolescente : de la physiologie à la pathologie 55
P. SARFATI, J. HUGON-RODIN, G. PLU-BUREAU (Paris)

Endométriose de l'adolescente 69
M. BIDET (Paris)

Préservation de la fertilité chez l'adolescente 73
C. DECANTER (Lille)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Deuxième partie

Ménopause

TABLE DES MATIÈRES

La contraception des femmes en périménopause 83
G. AMAND, J. HUGON-RODIN, A. GOMPEL, G. PLU-BUREAU (Paris)

Métrorragie de la périménopause 95
L. BOUBLI (Marseille)

Le syndrome climatérique de la périménopause 103
G. ANDRÉ (Strasbourg)

THM après cancer de l'ovaire et tumeurs malignes rares de l'ovaire 123
C. ROUSSET-JABLONSKI (Lyon)

Kystes de l'ovaire et périménopause 133
P. LOPÈS, V. DOCHEZ, C. HOCKÉ (Nantes, Bordeaux)

Conservation ovarienne et hystérectomie 145
C. HOCKÉ (Bordeaux)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Troisième partie

Colposcopie

TABLE DES MATIÈRES

Prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes *in situ* du col utérin 155
I. ENDERLE, Y. JOUEIDI, K. NYANGOH-TIMOH, J.P. HARLICOT, V. LAVOUÉ, J. LEVÊQUE (Rennes)

Impact obstétrical des traitements du col utérin : mise au point 167
X. CARCOPINO (Marseille)

Comment réaliser une vaporisation laser ? 173
K. ARDAENS (Lille)

Comment réaliser une résection à l'anse diathermique 183
J. GONDRY, J. CHEVREAU, S. LANTA, C. MUSZYNSKI (Amiens)

Charte de qualité en colposcopie : volet thérapeutique 197
J. MARCHETTA (Angers)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Quatrième partie

Gynéco-pathologie

TABLE DES MATIÈRES

Classification cytologique et histologique des lésions intraépithéliales cervicales 211
C. GENESTIE, V. SUCIU (Villejuif)

Immunocytochimie en pathologie cervicale : jusqu'où faut-il aller ? 215
S. HENNO (Rennes)

Intérêts et limites des tests HPV utilisés en routine 229
J.C. NOEL, I. FAYT, P. SIMON, D. HASTIR (Bruxelles, Belgique)

Le contrôle triennal des frottis anormaux HPV-négatifs est-il risqué ? Oui 231
Y. JOUEIDI, I. ENDERLE, K. NYANGOH-TIMOH, V. LAVOUÉ, J. LEVÊQUE, J.L. PRETET (Rennes, Besançon)

Le contrôle triennal des frottis anormaux HPV-négatifs est-il risqué ? Non 245
X. CARCOPINO (Marseille)

Les difficultés du diagnostic cytologique des anomalies glandulaires 255
M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN (Lyon)

Réalisation et apport du curetage endocervical lors des colposcopies non satisfaisantes : le point de vue du gynécologue 261
J.J. BALDAUF, L. LECOINTRE, E. FALLER, T. BOISRAME, G. AVEROUS, C. Y. AKLADIOS (Strasbourg)

Comment améliorer la qualité de la conisation ?
Les points de vue du gynécologue et du pathologiste 273
P.A. JUST, M. MEDICI, A. FROELIGER, J.L. BRUN
(Paris, Bordeaux)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Cinquième partie

Pathologies mammaires

TABLE DES MATIÈRES

Actualités en pathologie mammaire 287
E. DARAÏ, S. BENDIFALLAH, S. ZILBERMAN, I. THOMASSIN-NAGGARA, J. GLIGOROV, N. CHABBERT-BUFFET (Paris)

Surdiagnostic : définition et impact 299
C. UZAN (Paris)

Impact du dépistage : une expérience française 315
C. MATHELIN, J. COLIN, S. MOLIÈRE, M. GHARBI, A. FLEURY, C. LINCK, M. PATÉ, C. GULDENFELS, A. SIMOULIN, K. NEUBERGER, J. JÉGU, I. NISAND (Strasbourg, Paris)

Nouveautés en imagerie de dépistage 329
S. MOLIÈRE, J.Y. SÉROR, C. MATHELIN (Strasbourg, Paris)

Les nouvelles techniques de détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein 339
A. ROUSSELIN, Y. JOUEIDI, M. PINSARD, K. NYANGOH TIMOH, H. SARDAIN, F. FOUCHER, J. LEVÊQUE, V. LAVOUÉ (Rennes)

Quelle place reste-t-il pour le curage après ganglion sentinelle positif ? 361
Y. DELPECH, M. DEJODE, Y. FOUCHE, E. BARRANGER (Nice)

Les durées de l'hormonothérapie après cancer du sein 369
M. ESPIÉ, S. BÉCOURT, F. LEDOUX (Paris)

Les indications consensuelles des biomarqueurs tumoraux et des signatures moléculaires 379
E. LUPORSI, C. MATHELIN (Metz, Strasbourg)

Quand proposer une préservation de la fertilité en cas de cancer du sein ? 391
N. CHABBERT-BUFFET, E. MATHIEU D'ARGENT, L. SELLERET, F. KANTE, M. PRADES, V. DE LAROUZIERE, R. LEVY, J.M. ANTOINE, E. DARAÏ (Paris)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Sixième partie

Techniques chirurgicales

TABLE DES MATIÈRES

Peut-on faire de la cœliochirurgie en 2017 sans sutures ? .. 409
N. Bourdel, P. Chauvet, R. Botchorishvili, B. Rabischong, S. Curinier, S. Campagne, M. Canis (Clermont-Ferrand)

L'échographie au bloc opératoire : peut-on s'en passer ? 419
P. Capmas, H. Fernandez (Le Kremlin-Bicêtre)

Nouvelles énergies et réhabilitation précoce en chirurgie vaginale 425
J. Dubuisson, S. Shabanov, F. Constantin (Genève, Suisse)

Modalités thérapeutiques chirurgicales des lésions intra-épithéliales du col utérin 441
J. Gondry, J. Chevreau, S. Lanta, C. Muszynski (Amiens)

Prolapsus après hystérectomie 461
R. de Tayrac (Nîmes)

Le prolapsus rectal : le point de vue du chirurgien viscéral .. 473
F. Drissi, G. Meurette (Nantes)

Mini-bandelettes sous-urétrales dans l'incontinence urinaire d'effort de la femme. État des lieux en 2017 et indications .. 479
M. Demeyere, A. Tarouadada, P. Debodinance (Dunkerque)

Comment limiter les saignements dans la chirurgie du fibrome ? 509
O. GARBIN (Strasbourg)

Apprentissage de l'hystérectomie cœlioscopique : technique de l'aller-retour dans les centres périphériques du Québec .. 517
P.Y. LABERGE (Québec, Canada)

Adénomyose : les limites du traitement chirurgical radical .. 523
H. FERNANDEZ, G. GIRAUDET, P. CAPMAS, R. VANSPRANGHELS, A. PINARD, V. VILLEFRANQUE (Le Kremlin-Bicêtre, Lille, Eaubonne)

Gestion des abcès tubo-ovariens en 2017 535
P.E. BOUET, O. GRAESSLIN, G. LEGENDRE, L. CATALA, P. DESCAMPS, E. RAIMOND (Angers, Reims)

Gestion manuelle du dégagement et techniques pour contrôler le périnée 545
D. RIETHMULLER, C. TOUBIN, R. RAMANAH, N. MOTTET (Besançon)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Septième partie
Gynerisq

TABLE DES MATIÈRES

Analyse et interprétation du rythme cardiaque fœtal (RCF) au sein d'un partogramme informatisé : aide à la communication et à la décision 553
S. FAVRIN, J. MARTY (Toulouse)

Check-list des paramètres cliniques et biologiques à recueillir en maternité en cas de dépression néonatale 565
C. RACINET, M. HEINEN, P. ANDRINI, P. HOFFMANN (Grenoble)

Devenir acteur du paramétrage de son dossier patient informatisé, plutôt qu'utilisateur passif d'un logiciel institutionnel 575
A. GODARD, J. MARTY (Châtellerault, Albi)

Liberté pour le médecin de choisir son DPI en établissement de santé 579
O. MULTON (Saint-Herblain)

De la nécessaire participation des cliniques à l'utilisation de logiciels d'aide à la réduction des risques médico-judiciaires 585
R. PELLET (Paris)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Huitième partie

Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France (SYNGOF)

TABLE DES MATIÈRES

Gynécologie et obstétrique libérale : les particularités de l'exercice conventionnel. Présentation et introduction 601
A. GRISEY (Le Chesnay)

Intérêts et inconvénients de l'exercice en secteur 1 603
E. PAGANELLI (Tours)

Pourquoi je choisis le secteur 2 et l'OPTAM ou l'OPTAM-CO 611
B. DE ROCHAMBEAU (Brou-sur-Chantereine)

Responsabilité des gynécologues-obstétriciens 619
J. MARTY (Albi)

L'exercice en établissement privé : l'importance du contrat d'exercice 627
E. PEIGNÉ (Villefranche-sur-Saône)

La prévention du risque : le travail en équipe 633
F.X. BOYER DE LATOUR (Saint-Quentin)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Neuvième partie

Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)

TABLE DES MATIÈRES

Récidives du cancer de l'ovaire : place de la chirurgie 643
G. FERRON, F. LECURU, F. GUYON, C. POMEL, F. SELLE et le GINECO (Toulouse)

Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF 647
D. QUERLEU, E. DARAÏ, F. LECURU, A. RAFII, E. CHEREAU, P. COLLINET, P. CROCHET, H. MARRET, E. MERY, L. THOMAS, V. VILLEFRANQUE, A. FLOQUET, F. PLANCHAMP (SFOG, CNGOF)

Vers une nouvelle classification anatomopathologique : apport de la biologie moléculaire 675
M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, C. GENESTIE, A. AUGUSTE, A. LEARY (Lyon, Villejuif)

Actualités en radiothérapie postopératoire des cancers de l'endomètre 679
L. THOMAS (Bordeaux)

Cancer de l'endomètre : nouvelles drogues, essais cliniques en cours et à venir 689
A. FLOQUET, C. CHAKIBA (Bordeaux)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Dixième partie

Session des internes

TABLE DES MATIÈRES

Allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle 695
E. MAISONNEUVE (Paris)

Les dermatoses de la grossesse pour une meilleure prise en charge du gynécologue-obstétricien 707
P. MODIANO (Lille)

Anomalies de fermeture du tube neural : diagnostic en prénatal 711
S. DELAHAYE (Paris)

Cancer de l'endomètre de stade précoce : diagnostic, recommandation et technique chirurgicale 717
S. BENDIFALLAH, E. DARAÏ (Paris)

Contraception et acné en 2017 729
P. PLOUVIER, G. ROBIN (Lille)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

Onzième partie

Recommandations pour la pratique clinique

TABLE DES MATIÈRES

Prise en charge de l'endométriose .....
CNGOF, HAS, M. CANIS (Clermont-Ferrand), P. COLLINET (Lille), X. FRITEL (Poitiers), C. REVEL-DELHOM (Saint-Denis)

Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales .....
CNGOF, CNSF, CIANE, HAS, B. HÉDON (Montpellier), S. GUILLAUME (Paris), K. PETITPREZ (Saint-Denis), L. SENTILHES (Bordeaux)

Les textes courts finaux des RPC sur la ***prise en charge de l'endométriose*** et sur l'***accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales*** sont en cours de validation par la HAS au moment de boucler la présente édition des Mises à jour du CNGOF.
Ils seront téléchargeables sur le site internet du CNGOF (*www.cngof.fr*) mi-décembre 2017.

Prévention et prise en charge de l'infection herpétique au cours de la grossesse et de l'accouchement 747
CNGOF, P. LAPLACE (Bordeaux), M.V. SENAT (Le Kremlin-Bicêtre), L. SENTILHES (Bordeaux), Y. SELLIER (CNSF)

Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS 2

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Première partie

Gynécologie médicale

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Troubles du cycle à l'adolescence. Que dire ? Que faire ?

T. Le Poulennec *, S. Christin-Maitre
(Paris)

Mots clés : adolescence, aménorrhée, retard pubertaire, hyperandrogénie, cycles menstruels

INTRODUCTION

Les troubles du cycle menstruel chez les adolescentes sont un motif fréquent de consultation. En effet, les mères, préoccupées par les règles de leurs filles, se tournent souvent vers leurs gynécologues pour avoir des conseils [1]. Les jeunes filles, quant à elles, sont en demande d'information vis-à-vis du déroulement d'un cycle normal et d'éventuelles anomalies. Après un rappel de physiologie, seront discutés l'âge auquel débuter les explorations et le type d'explorations à réaliser en fonction des étiologies suspectées. Les dysménorrhées et les règles abondantes ne seront pas évoquées dans ce chapitre.

Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie diabétologie médecine de la reproduction
184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

* Correspondance : tiphaine.lepoulennec@aphp.fr

I. PHYSIOLOGIE DES CYCLES DE L'ADOLESCENTE

L'initiation de la puberté est secondaire à la production pulsatile de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) au niveau de l'aire préoptique hypothalamique. Cette hormone agit sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse pour stimuler la sécrétion de LH (*luteinizing hormone*) et de FSH (*follicle stimulating hormone*). La LH et la FSH orchestrent la folliculogénèse ovarienne. L'amplitude et la fréquence de la sécrétion de GnRH augmentent à mesure que la puberté progresse.

La puberté débute chez les filles par le développement mammaire qui survient dans 95 % des cas entre l'âge de 8 à 13 ans [2]. Au fil des années, en particulier dans la *Copenhagen puberty study*, qui porte sur une cohorte de 2 095 filles suivies dans des écoles, a été constatée une avance de l'âge pubertaire. Dans la cohorte suivie de 2006-2008, l'âge de la thélarche était de 9,86 ans en moyenne *versus* 10,88 ans dans la cohorte suivie de 1991-1993 [3]. Ainsi, l'absence de développement mammaire à 13 ans nécessite des explorations [4].

Les premières règles surviennent en moyenne deux ans après la thélarche [5]. En France, la ménarche survient entre 11 et 14 ans (en moyenne 12,8 ans) chez 90 % des filles [6]. L'étude *Copenhagen puberty study* a montré que, malgré une avance de la puberté, la ménarche restait stable dans le temps à 13,13 ans en moyenne en 1991-1993 *versus* 13,42 ans en 2006-2008 [3]. Il existe néanmoins des variabilités selon l'origine ethnique, les facteurs socio-économiques et la nutrition.

Les Afro-Américaines non hispaniques sont réglées, en moyenne, 6 mois plus tôt que les Mexico-Américaines et les filles blanches non-hispaniques [7].

L'indice de masse corporelle (IMC) est un deuxième facteur impliqué dans l'âge de la puberté. Chez les petites filles, le surpoids et l'obésité dans l'enfance (entre 2 et 8 ans) sont associés à un début de puberté plus précoce [8, 9].

Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'âge des premières règles chez les sœurs et entre mère et fille. Une étude danoise récente, réalisée sur une cohorte de 672 filles, a montré que l'âge auquel les deux parents ont fait leur puberté est un déterminant important de l'âge de la ménarche chez leur fille [10]. La première étude génétique de type GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), publiée en 2010, a impliqué le locus LIN28B dans la régulation de la taille et de la ménarche, chez les Américaines [11]. En 2014, une deuxième étude GWAS, incluant 182 416 femmes européennes a mis en évidence 106 loci en rapport avec l'âge de la ménarche. Pour

certains, il existait un chevauchement avec des gènes impliqués dans l'IMC et diverses pathologies comme les désordres de la puberté [12].

En physiologie, les cycles sont souvent irréguliers dans les 2 ans qui suivent les premières règles. Leur durée classique est entre 21 et 45 jours. Ce phénomène est fonctionnel, secondaire à une immaturité du mécanisme de rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur la LH. Ce phénomène est le plus souvent transitoire. Les cycles vont progressivement se régulariser : 65 % des adolescentes dans la première année post-ménarche et 90 % dans les 3 ans post-ménarche présentent au moins 10 épisodes de règles par an [13]. Malgré l'existence de cycles irréguliers dans les trois premières années post-ménarche, 80 % des cycles sont ovulatoires [14]. Selon la POMP study (*Pubertal Onset of Menstrual cycle abnormalities : a Prospective study*), réalisée en Hollande, 50 % des 14-16 ans avec une oligoménorrhée seront oligoménorrhéiques à 18 ans. À l'inverse, 2 % des 14-16 ans, ayant des cycles réguliers, deviennent oligoménorrhéiques à 18 ans [15].

L'aménorrhée se définit par une absence ou un arrêt des règles chez une patiente de 15 ans. Elle est soit primaire, soit secondaire. Dans tous les cas, il est important d'éliminer une grossesse et de réaliser un dosage d'hCG. En effet, on recense en 2013, en France, chez les jeunes filles de 15 à 19 ans, 16 477 grossesses et 131 grossesses chez les 12-14 ans. Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), 1,8 % des naissances en France concernent des patientes de moins de 20 ans. En cas d'aménorrhée primaire, un bilan est souhaitable 2 ans après la thélarche et dans tous les cas après 14 ans [16]. Il est statistiquement peu fréquent chez les adolescentes de rester aménorrhéiques au-delà de 3 mois, ce qui correspond au 95e percentile de la durée du cycle. C'est pourquoi il est souhaitable de réaliser des explorations en cas de cycles irréguliers au-delà d'une durée de 90 jours.

II. EXPLORATIONS À RÉALISER EN PREMIÈRE INTENTION DEVANT UN TROUBLE DES RÈGLES

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de préciser l'histoire familiale, le stade pubertaire avec la classification de Tanner, un antécédent de chimiothérapie, de radiothérapie ou de maladie chronique, l'existence de douleurs abdominales, d'une anosmie ou d'une galactorrhée. L'IMC, la taille de la patiente, sa taille cible, la notion d'amaigrissement ou de prise de poids sont des paramètres

importants à considérer, de même que la pratique sportive. Les signes d'hyperandrogénie à type de pilosité, hirsutisme, voire hypertrophie clitoridienne, sont à quantifier.

Le bilan minimal comprend le dosage des gonadotrophines (FSH, LH) et de l'œstradiol. Un test aux progestatifs permet d'orienter le diagnostic. Les dosages de la testostérone et de la 17-OH-progestérone seront réalisés essentiellement devant des signes d'hyperandrogénie. Ces dosages ne nécessitent pas d'être réalisés à jeûn.

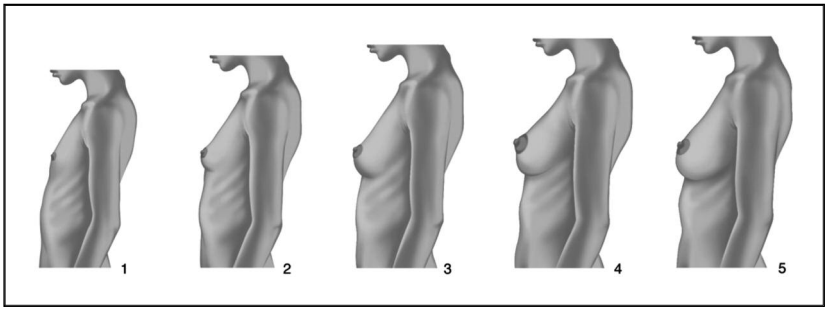
Dans un deuxième temps, devant un hypogonadisme hypergonadotrope, le caryotype sera réalisé. À l'inverse, en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique, le dosage de la prolactine et une IRM hypophysaire sont indispensables.

L'échographie pelvienne permet d'évaluer la présence d'un utérus et sa taille. Une hauteur utérine de 35 mm signe le début de la puberté. Cet examen, réalisé le plus souvent par voie abdominale, peut être d'interprétation difficile, en particulier, pour visualiser les ovaires. Ainsi, la réalisation d'une IRM pelvienne peut dans certains cas s'intégrer au bilan.

II.a. Aménorrhée primaire

Devant une aménorrhée primaire, il est nécessaire d'évaluer le développement pubertaire selon les stades de Tanner, en particulier le stade de développement mammaire (Figure 1). La pilosité pubienne étant sous l'influence des androgènes surrénaliens, sa présence est indépendante du début de puberté. À l'inverse, une absence totale de pilosité peut orienter vers un syndrome de résistance aux androgènes.

Figure 1 - Stade de Tanner, cotation du développement mammaire. D'après [24]



II.a.1. Aménorrhée primaire avec retard pubertaire

L'aménorrhée primaire sans développement mammaire traduit une absence de sécrétion d'œstradiol ou de l'action de l'œstradiol. Il peut s'agir d'un retard pubertaire simple mais il est indispensable d'exclure une pathologie sous-jacente.

En cas d'hypogonadisme hypergonadotrope (FSH élevée > 25 UI/l en regard d'un œstradiol effondré), le test au progestatif est négatif. La prise de 10 jours d'un progestatif n'induit pas de saignement dans les 15 jours après l'arrêt. Le diagnostic est celui d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Le caryotype est l'examen clé car il peut mettre en évidence un syndrome de Turner. Il touche 1 fille sur 2 500 naissances. Il doit être évoqué devant une petite taille, avec une implantation basse des cheveux, un pterygium colli, un cubitus valgus mais aucun signe n'est constant. Certaines patientes sont même diagnostiquées à l'âge adulte devant une infertilité ou une aménorrhée secondaire. Le caryotype réalisé montre une perte totale ou partielle d'un des deux chromosomes X : soit une monosomie X (45X) dans 50 % des cas, soit une mosaïque (45X, 46XX) ou un isochromosome X et même, dans certains cas, une mosaïque contenant un morceau de chromosome Y [17].

L'IOP peut être également secondaire à une chimiothérapie ou radiothérapie, génétique ou associée à des pathologies auto-immunes. Le bilan minimal à réaliser en cas d'IOP comporte le caryotype, la recherche d'une prémutation du gène de l'X fragile, un bilan auto-immun avec anticorps anti-thyroperoxydase et anti-21hydroxylase, une glycémie et une TSH. Le reste des investigations génétiques doit être orienté en fonction du contexte clinique. Le plus souvent, cependant, l'étiologie reste inconnue (70 % des cas) [18].

Exceptionnellement, il peut exister une élévation majeure du taux plasmatique d'estradiol (E2 > 1000 pg/ml) associée à des gonadotrophines élevées. Deux cas ont été décrits, à ce jour, avec une résistance aux estrogènes par perte de fonction du récepteur ERα [19, 20]. Il existe une absence de développement mammaire, une atrophie endométriale et de gros ovaires kystiques.

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope (FSH normale ou basse en regard d'un œstradiol bas), l'IRM hypophysaire est indispensable afin de ne pas méconnaître une pathologie tumorale comme le craniopharyngiome [21]. Il est indispensable d'explorer l'ensemble des fonctions antéhypophysaires, afin de dépister une hyperprolactinémie, une insuffisance antéhypophysaire globale, et de réaliser un bilan martial à la recherche d'une hémochromatose [22]. Le contexte de thalassémie avec transfusion est souvent évident.

Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC) sont très rares. Ils peuvent se présenter avec une anosmie, due à un défaut de développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones à GnRH à travers la lame criblée de l'ethmoïde, le syndrome de Kallmann. À l'IRM, il existe une aplasie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs. D'autres signes cliniques sont évocateurs : la présence de mouvements en miroir, d'anomalies du palais ou d'une agénésie dentaire. Plusieurs mutations de différents gènes ont été identifiées dans ce syndrome. Parmi la vingtaine répertoriée, les principaux sont *FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, CHD7* et *SEMA3A* [23]. En cas d'HHC isolé avec olfaction normale, d'autres causes génétiques ont été identifiées : perte de fonction du récepteur de la GnRH, des mutations du gène *GPR54/KISSR1*, codant pour le récepteur des kisspeptines ainsi que des mutations des gènes *TAC3* et *TACR3*, codant respectivement pour la neurokinine B et son récepteur.

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une étiologie fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope. Elle est caractérisée par un défaut de pulsatilité de la GnRH. Le spectre clinique est large, allant d'une aménorrhée primaire sans développement mammaire à une aménorrhée secondaire. Elle est liée à une alimentation pauvre en lipides et/ou à un excès d'activité sportive. Cette pathologie peut également entrer dans le cadre d'une maladie chronique (Crohn, insuffisance rénale, etc.).

Le retard pubertaire simple est un diagnostic d'élimination. Il touche 2,5 % des filles normales qui débutent leur puberté après 13 ans [24]. L'histoire familiale est évocatrice avec, dans 50 à 75 % des cas, des pubertés tardives familiales. La courbe de croissance montre un infléchissement statural progressif et modéré, sans cassure, l'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique (< 11 ans) [25]. Ce diagnostic ne peut être retenu après l'âge de 18 ans.

II.a.2. Aménorrhée primaire sans retard pubertaire

En cas d'aménorrhée primaire douloureuse, un obstacle à l'écoulement complet des règles, l'hématocolpos, doit être recherché. L'imperforation hyménéale atteint 1/2 000 patientes consultant en gynécologie [26]. Il peut s'agir également d'une cloison transversale complète du vagin ou d'une exceptionnelle aplasie vaginale.

En cas d'aménorrhée primaire sans retard pubertaire, sans douleur, un diagnostic à éliminer est le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH). Il atteint 1 femme sur 4 500 et correspond à une anomalie des canaux de Müller se reflétant par une absence d'utérus, plus ou moins associée à une aplasie vaginale [27]. Les dosages

hormonaux de FSH, de LH, d'œstradiol et de testostérone sont normaux. L'échographie pelvienne montre une absence d'utérus. En cas d'agénésie utérine, un caryotype doit être réalisé. Il est de type XX dans le syndrome de MKRH. Il existe deux types de MRKH, le type 1 et le type 2 qui peut associer une agénésie rénale et des anomalies vertébrales.

Le principal diagnostic différentiel, chez une adolescente sans utérus, est l'insensibilité complète aux androgènes. Ce diagnostic est très rare avec une prévalence de 1 pour 100 000 naissances [28]. Il existe, dans ce cas, un caryotype XY. Il s'agit d'une affection récessive liée à l'X par mutation perte de fonction du récepteur de la testostérone. Le développement des seins est normal grâce à la production d'œstrogènes par aromatisation de la testostérone produite par les gonades, la pilosité est absente, et les gonades peuvent être, dans certains cas, palpées au niveau inguinal [29].

S'il existe un utérus à l'échographie pelvienne, le diagnostic est celui d'un arrêt du développement pubertaire puisque l'augmentation du volume mammaire traduit une sécrétion d'œstradiol ou celui d'une anovulation avec défaut de production de progestérone. Les étiologies sont celles des étiologies d'aménorrhée secondaire.

II.b. Aménorrhée secondaire

Chez l'adolescente, l'aménorrhée secondaire est une absence de règles, par définition, au-delà de 90 jours. Il convient d'éliminer une grossesse par un dosage d'hCG. L'examen clinique recherche des signes d'hyperandrogénie (acné, hyperséborrhée, hirsutisme, voire alopécie du vertex, hypertrophie clitoridienne, modification de la voix), une prise de poids durant l'adolescence. Des signes plus spécifiques doivent être recherchés comme un acanthosis nigricans, témoin d'un hyperinsulinisme, une galactorrhée, et plus rarement des signes d'hypercorticisme.

II.b.1. Aménorrhée secondaire avec hyperandrogénie

Devant une hyperandrogénie, les dosages à réaliser sont la FSH, la LH, l'œstradiol, la prolactine, la testostérone totale et la 17OH-progestérone, ainsi qu'un test aux progestatifs et une évaluation morphologique par une échographie pelvienne.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est, de loin, la cause la plus fréquente de troubles des cycles chez l'adolescente. Le diagnostic est classiquement posé selon les critères de Rotterdam

(Tableau I) [30]. Il existe une corrélation positive entre le compte des follicules antraux et le taux d'hormone anti-Müllerienne (AMH). Ce dosage pourrait devenir, dans un avenir proche, une aide au diagnostic, notamment en cas de comptage folliculaire irréalisable [31]. Chez les adolescentes, le diagnostic de SOPK est souvent difficile et ne doit pas être posé trop précocement. En effet, des symptômes communs au développement pubertaire, comme l'acné ou l'oligoménorrhée, peuvent être assimilés à des symptômes d'hyperandrogénie, alors qu'ils peuvent être résolutifs en 2-3 ans. De plus, l'aspect physiologique échographique des ovaires à l'adolescence est proche des critères du SOPK. Il n'existe pas, actuellement, de seuil défini pour les adolescentes. Le volume ovarien peut être intéressant (≥ 10 ml) chez les patientes pour qui le comptage folliculaire n'est pas contributif [32]. Une revue récente, publiée dans le *BMJ*, souligne le fait de ne pas faire de surdiagnostic et de ne pas inquiéter à tort les adolescentes avec des troubles du cycle [33]. Le diagnostic de SOPK reste un diagnostic d'exclusion, les diagnostics différentiels doivent être recherchés, en particulier le bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive.

Tableau I - Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques (consensus de Rotterdam)

Au minimum 2 critères sur 3
1. Oligo- et/ou anovulation.
2. Signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie.
3. Aspect échographique d'ovaires polykystiques : 12 follicules par ovaire de 2 à 9 mm, à adapter selon le modèle d'échographe (mais pas de seuil défini chez les adolescentes) ou volume ovarien ≥ 10 ml.
Après exclusion d'une autre étiologie (hyperplasie congénitale des surrénales, tumeur, syndrome de Cushing).

Le bloc en 21-hydroxylase dans la « forme non classique » est un déficit enzymatique partiel en 21-hydroxylase qui entraîne un excès de précurseurs, la 17OH-progestérone, en partie convertie en androgènes surrénaliens responsables de l'hyperandrogénie. Il se manifeste à l'adolescence par une hyperandrogénie avec ou sans trouble du cycle. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive. Le diagnostic repose sur le dosage de la 17OH-progestérone de base et après stimulation par 250 µg de Synacthène® dont la valeur seuil est de 10 ng/ml. Il est confirmé par la recherche des mutations génétiques au niveau du gène CYP21A2 [34].

Le syndrome de Cushing, beaucoup plus rare chez l'adolescente, doit être évoqué cliniquement (érythrose faciale, vergetures pourpres, amyotrophie) et dépisté par un dosage de cortisol libre urinaire sur 24 h et un freinage minute avec dosage du cortisol à 8 h le matin, après une prise de 2 comprimés de Dectancyl 0,5 mg à minuit. Les tumeurs ovariennes virilisantes (tumeur à cellules de Sertoli-Leydig, tumeurs granulothécales ou dysgerminomes) se manifestent par une hyperandrogénie majeure et d'évolution rapide. La testostérone est très élevée, supérieure à 1,5 ng/ml ou à trois fois la normale. Les tumeurs surrénaliennes (corticosurrénalomes) peuvent également s'exprimer par une hyperandrogénie importante et/ou des signes d'hypercorticisme. Le dosage de SDHEA est alors très élevé. Ces tumeurs sont exceptionnelles et ne justifient pas le dosage systématique du SDHEA chez une adolescente, même en cas d'hyperandrogénie.

II.b.2. Aménorrhée secondaire sans hyperandrogénie

En l'absence d'hyperandrogénie clinique, les dosages à demander sont l'œstradiol, la FSH, la LH et la prolactine. À l'heure actuelle, les techniques de dosage de prolactine ne nécessitent pas de conditions de réalisation particulière. Les tests ne sont plus nécessaires.

L'hyperprolactinémie, rare chez l'adolescente, induit un hypogonadisme hypogonadotrope. Une IRM hypophysaire doit être effectuée, à la recherche d'un adénome hypophysaire, le plus souvent un microadénome. Les autres causes d'hypogonadisme hypogonadotrope tumorales révélées par une aménorrhée secondaire sont exceptionnelles : tumeurs hypothalamo-hypophysaires (craniopharyngiome, germinome, gliome du chiasma) ou lésions infiltratives comme l'histiocytose langerhansienne.

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une cause fréquente d'aménorrhée secondaire chez l'adolescente. En cas d'activité physique intensive avec contrôle du poids strict, les adolescentes sont à risque de développer un profil d'hypoestrogénie liée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une réduction de la pulsatilité du GnRH. Il existe un lien entre le pourcentage de masse grasse et l'altération de la fonction gonadotrope. L'augmentation de l'apport énergétique plutôt que la réduction de l'entraînement sportif pourrait permettre la normalisation des cycles [35].

En cas de profil d'hypogonadisme hypergonadotrope, les étiologies d'IOP ont été décrites précédemment.

II.c. Répartition des causes de troubles des règles

Selon le comité américain, les quatre grandes causes d'aménorrhée secondaire chez l'adolescente sont le SOPK, l'aménorrhée hypothalamique, l'insuffisance ovarienne prématurée et l'hyperprolactinémie. Concernant l'aménorrhée primaire, l'insuffisance ovarienne prématurée, le syndrome de MRKH et le retard pubertaire simple sont les étiologies les plus fréquentes (Tableau II) [36]. En cas d'aménorrhée secondaire, le SOPK était la cause la plus fréquente (48,4 %) puis l'insuffisance ovarienne prématurée (14 %) et l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (8,3 %) [37].

Tableau II - Exemple de répartition des étiologies d'aménorrhée primaire et secondaire dans une population américaine, d'après [35]

Aménorrhée primaire sans retard pubertaire	**30 %**
- Agénésie Müllerienne	10 %
- Insensibilité aux androgènes	9 %
- Septum vaginal	2 %
- Imperforation hyménéale	1 %
- Retard pubertaire simple	8 %
Aménorrhée primaire avec retard pubertaire et FSH élevée	**40 %**
- 46XX	15 %
- 46XY	5 %
- Anomalies : 45X ; 46XX, 45X	20 %
Aménorrhée primaire avec retard pubertaire et FSH basse ou normale	**30 %**
- Retard pubertaire simple	10 %
- Adénome à prolactine	5 %
- Syndrome de Kallmann	2 %
- Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle	3 %
- SOPK	3 %
- Bloc en 21 hydroxylase	3 %
FSH basse ou normale	**66 %**
- Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle	
- Anovulation chronique dont SOPK	
- Cushing	
- Tumeur hypophysaire	
IOP	**12 %**
Hyperprolactinémie	**13 %**
Hyperandrogénie (bloc en 21-hydroxylase, tumeurs virilisantes)	**2 %**

CONCLUSION

À ce jour, malgré l'accès à Internet et à différents sites, beaucoup d'adolescentes connaissent mal la physiologie des règles. Une éducation est nécessaire. Un emoji vient même d'être créé pour les sensibiliser aux troubles des règles [38].

Ce qu'il faut dire :
1. ne pas avoir d'inquiétude devant des cycles irréguliers lors des deux premières années après la ménarche ;
2. les cycles peuvent être ovulatoires dès la première année après les premières règles, aborder si nécessaire la contraception ;
3. faire un bilan étiologique d'aménorrhée primaire à partir de 14 ans et/ou si thélarche depuis plus de 2 ans ;
4. faire un bilan d'aménorrhée secondaire, surtout après 90 jours sans règles.

Ce qu'il faut faire :
1. interroger la patiente ;
2. la peser ;
3. réaliser un bilan hormonal minimal : LH, FSH, E2, hCG et testostérone, 17-OH-progestérone en cas d'hyperandrogénie ;
4. ne pas trop inquiéter en cas de SOPK.

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

Bibliographie

[1] Slap GB. Menstrual disorders in adolescence. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:75-92.

[2] Marquant E, Plotton I, Reynaud R. Puberté normale. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2014;9(4):1-6 [Article 4-002-F-65].

[3] Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. Pediatrics 2009;123:e932-9.

[4] Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? J Pediatr Adolesc Gynecol. déc 2014;27:309-19.

[5] Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TIA, *et al.* Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. Pediatricsr 2008;121 Suppl 3:S172-91.

[6] Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. Gynécologie Obstétrique Fertil 2010;38(6):385-7.

[7] Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, *et al.* Age at menarche and racial comparisons in US girls. Pediatrics 2003;111:110-3.

[8] Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys *versus* girls. Pediatrics 2002;110:903-10.

[9] He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. Pediatr Res 2001;49:244-51.

[10] Wohlfahrt-Veje C, Mouritsen A, Hagen CP, Tinggaard J, Mieritz MG, Boas M, *et al.* Pubertal Onset in Boys and Girls Is Influenced by Pubertal Timing of Both Parents. J Clin Endocrinol Metabl 2016;101:2667-74.

[11] Zhu H, Shah S, Shyh-Chang N, Shinoda G, Einhorn WS, Viswanathan SR, *et al.* Lin28a transgenic mice manifest size and puberty phenotypes identified in human genetic association studies. Nat Genet 2010;42:626-30.

[12] Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, *et al.* Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. Nature 2014;514:92-7.

[13] Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1021-5.

[14] PeÃ A AS, Doherty DA, Atkinson HC, Hickey M, Norman RJ, Hart R. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. Arch Dis Child 2017; *in press.*

[15] van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. Hum Reprod Oxf Engl 2004;19:383-92.

[16] Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstet Gynecol 2015;126:1328.

[17] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227-38.

[18] De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010;376: 911-21.

[19] Bernard V, Kherra S, Francou B, Fagart J, Viengchareun S, Guéchot J, *et al.* Familial Multiplicity of Estrogen Insensitivity Associated With a Loss-of-Function ESR1 Mutation. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:93-9.

[20] Quaynor SD, Stradtman EW, Kim H-G, Shen Y, Chorich LP, Schreihofer DA, *et al.* Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor α variant. N Engl J Med 2013;369:164-71.

[21] Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. Horm Res 2008;69:193-202.

[22] Young J. Endocrine consequences of hemochromatosis. Presse Med 2007;36(9 Pt 2): 1319-25.

[23] Dodé C, Hardelin J-P. Clinical genetics of Kallmann syndrome. Ann Endocrinol 2010;71: 149-57.

[24] Bouvattier C. Puberté normale - Pubertés précoces et retards pubertaires. EMC - Gynécologie 2016;12(1):1-10 [Article 800-A-10].

[25] Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed

puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1613-20.

[26] Domany E, Gilad O, Shwarz M, Vulfsons S, Garty BZ. Imperforate hymen presenting as chronic low back pain. Pediatrics 2013;132:e768-70.

[27] Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37:539-46.

[28] Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, *et al.* Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:4532-40.

[29] Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. Lancet 2012; 380:1419-28.

[30] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod Oxf Engl 2004;19:41-7.

[31] Christiansen SC, Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Does AMH Reflect Follicle Number Similarly in Women with and without PCOS? PloS One 2016;11:e0146739.

[32. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2014;20:334-52.

[33] Copp T, Jansen J, Doust J, Mol BW, Dokras A, McCaffery K. Are expanding disease definitions unnecessarily labelling women with polycystic ovary syndrome? BMJ 2017;358:j3694.

[34] Young J, Tardy V, de la Perrière A-B, Bachelot A, Morel Y; French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. Ann Endocrinol 2010; 71:14-8.

[35] Maïmoun L, Paris F, Coste O, Sultan C. Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass. Gynecol Obstet Fertil 2016;44:659-63.

[36] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008;90:S219-25.

[37] Kwon S-K, Chae H-D, Lee K-H, Kim S-H, Kim C-H, Kang B-M. Causes of amenorrhea in Korea: Experience of a single large center. Clin Exp Reprod Med 2014;41:29-32.

[38] Hennegan J, Torondel B, Phillips-Howard PA, Sommer M, Montgomery P. Time to talk about menstruation: a response. Lancet 2017;390:845-6.

Troubles du comportement alimentaire et hormonothérapies à l'adolescence : quels risques osseux ?

F. Trémollieres
(Toulouse)

Mots clés : acquisition osseuse, puberté, estrogènes, troubles du comportement alimentaire, aménorrhée

INTRODUCTION

Le développement du squelette est un long processus qui débute tôt dans la vie fœtale pour s'achever pratiquement quelques années après la puberté. Ce processus obéit à un programme précis de développement qui est sous la dépendance de multiples gènes, de facteurs endogènes notamment hormonaux, de conditions environnementales et de contraintes mécaniques subies par le squelette au cours de la croissance.

Le squelette n'est pas une entité homogène et sa minéralisation ne s'effectue pas de façon linéaire. De multiples facteurs vont déterminer

Centre de ménopause - Hôpital Paule de Viguier
330 avenue de Grande-Bretagne - 31000 Toulouse

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

la proportion relative d'os trabéculaire (dont 15 à 20 % seulement du volume sont calcifiés) et d'os compact (dont 80 à 90 % du volume sont calcifiés), au niveau du squelette axial (rachis) et appendiculaire (membres). L'épaisseur des enveloppes externe (périoste) et interne (endoste) et la taille des os constituent, indépendamment de leur niveau de minéralisation, des éléments déterminants de la biomécanique du squelette. Ce « modelage » osseux qui s'effectue tout au long de la croissance, et notamment au cours de la puberté, contribue pour une large part à la résistance osseuse et donc au risque fracturaire ultérieur. Le niveau de la masse minérale osseuse acquise en fin de croissance (pic de masse osseuse ou PMO) est un déterminant essentiel du risque ultérieur d'ostéoporose, et on peut estimer que près de 50 % de la variance de la masse minérale osseuse mesurée chez les sujets de 70 ans peut être expliquée par les différences inter-individuelles des niveaux de PMO.

De nombreux facteurs, génétiques, hormonaux, mais aussi comportementaux (activité physique, nutrition, tabagisme, etc.) vont conditionner l'acquisition quantitative et qualitative d'une masse osseuse optimale chez un sujet jeune. Parmi les facteurs hormonaux, les œstrogènes jouent un rôle majeur et indispensable à l'acquisition du capital osseux au cours de la période pubertaire dans les deux sexes. Toutes les situations d'hypogonadisme quelle qu'en soit l'origine vont avoir pour conséquence un impact osseux qui sera plus ou moins marqué selon le moment de survenue, notamment au cours de la puberté, leur intensité, leur durée ou leur association avec d'autres perturbations hormonales ou nutritionnelles.

Les troubles du comportement alimentaire (TCA), notamment l'anorexie et la boulimie qui représentent les deux entités les plus fréquemment rencontrées, sont très souvent à l'origine d'une aménorrhée d'origine hypothalamique. L'hypoestrogénie qui en résulte va compromettre la santé osseuse, particulièrement lorsque le trouble se manifeste pendant la période péri-pubertaire ou post-pubertaire immédiate, avec un défaut d'acquisition du PMO qui peut être irréversible. La mise en route d'une hormonothérapie de substitution va donc être cruciale tout en soulevant la question de ses modalités. Est-elle véritablement efficace pour restaurer le PMO ? Faut-il privilégier l'estradiol naturel ou une contraception combinée à base d'éthynil-estradiol ? A-t-elle le même impact ? Y a-t-il une différence en termes de voie d'administration des estrogènes, orale ou transdermique ? Quelles sont les doses estrogéniques à recommander, éventuellement en fonction de l'âge et de l'impact osseux du TCA ? Quelle surveillance doit-on mettre en place ?

Les réponses à toutes ces questions sont loin d'être résolues et l'objectif de ce travail est de faire le point des connaissances actuelles sur l'impact osseux des TCA et les moyens hormonaux de sa prise en charge.

I. PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE OSSEUSE À LA PUBERTÉ ET RÔLE DES ESTROGÈNES

La puberté représente la période cruciale pour la croissance et la maturation du squelette. Elle permet d'obtenir des os plus volumineux et légèrement plus denses. Sabatier *et al.* [1] avaient pu établir que la période cruciale de l'acquisition osseuse se situait dans la période d'âge osseux de 12 à 14 ans, c'est-à-dire entre la période des stades 3-4 de Tanner jusqu'à la 2-3e année après les premières règles. Dès la fin de l'adolescence, la minéralisation du squelette est pratiquement achevée et plus de 90 % du capital minéral osseux (CMO) total de l'adulte a été acquis [2]. Plusieurs études prospectives [3, 4] réalisées chez des enfants et adolescents utilisant soit l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA), soit le scanner quantitatif (QCT), ont permis de préciser l'amplitude et la chronologie des variations de la minéralisation et de la géométrie osseuses au cours de la puberté.

Trois éléments essentiels caractérisent les modifications du squelette au cours de cette période :

- l'apparition d'un dimorphisme sexuel caractérisé par un volume osseux et donc une résistance osseuse, notamment corticale plus importante chez le garçon que chez la fille [5] ;
- un asynchronisme de maturation entre squelette axial et squelette périphérique ;
- enfin, une légère, bien que réelle, augmentation de la densité minérale osseuse vertébrale. Entre le début et la fin de la puberté, le CMO vertébral et fémoral augmente de 50 à 150 %, en raison de l'augmentation du volume des os, mais la densité volumétrique ne progresse que d'environ 10 % à 20 %.

Au-delà des aspects purement quantitatifs, la chronologie du déroulement pubertaire, et plus particulièrement le synchronisme entre la croissance osseuse longitudinale et les capacités de minéralisation, a une importance primordiale dans l'acquisition d'un PMO optimum au cours de la puberté. La diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et l'augmentation du risque fracturaire retrouvées chez les adultes jeunes

atteints de dysgénésie gonadique ou ayant présenté un retard pubertaire idiopathique témoignent de l'importance de ce *timing* de la puberté [6].

La compréhension des mécanismes d'action des estrogènes sur le tissu osseux a fait l'objet de progrès considérables au cours des dernières années. Une étape majeure a été la mise en évidence des récepteurs aux estrogènes (ER-α, ER-β) (mais également de ceux aux androgènes) sur les ostéoblastes, témoignant de la possibilité d'une action directe des stéroïdes sexuels sur le tissu osseux. De même, les ostéoblastes expriment toute la machinerie enzymatique permettant leur métabolisme local, *in situ* (aromatase, 17β-hydroxysteroid deshydrogénase, etc.). Leur action au cours de la puberté s'inscrit, par ailleurs, dans des interactions hormonales complexes et précises avec, d'une part, le système GH/IGF-1 et, d'autre part, les hormones calciotropes (PTH, 1,25-$(OH)_2$-vitamine D). Les estrogènes exercent une régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance, en augmentant dès le début de la puberté la fréquence et l'amplitude de ses pics de sécrétion. Cette augmentation de la sécrétion pulsatile de GH entraîne une augmentation d'un facteur 3 de la sécrétion d'IGF-1, qui atteint son maximum vers 14,5 ans chez la fille et 1 an plus tard chez le garçon. De plus, un certain nombre de données suggèrent que les estrogènes modulent également l'action de GH au niveau hépatique, indépendamment de leur action sur la sécrétion hypophysaire. À faibles doses, les estrogènes stimulent directement la sécrétion hépatique d'IGF-1 et contribuent de ce fait de manière indirecte à l'augmentation de la croissance osseuse. Par contre, pour des doses élevées, il existe une diminution de l'expression hépatique de l'IGF-1 qui résulterait d'une inhibition de l'expression du récepteur hépatique à la GH ainsi que de ses voies de signalisation [7]. Ces effets ont été en particulier montrés lorsque les estrogènes sont administrés par voie orale et apparaissent liés à l'afflux estrogénique résultant de l'effet de 1er passage hépatique. Un tel effet n'est pas observé avec la voie transdermique, tout au moins pour les doses habituelles utilisées lors de la substitution hormonale. Lorsque les doses sont majorées de manière significative ($>$ 200 µg/j par voie transdermique), un effet d'inhibition dose-dépendante apparaît alors [7].

Chez la fille, au cours de la puberté, et particulièrement lors des derniers stades pubertaires, l'augmentation progressive des concentrations plasmatiques de l'estradiol est associée à une diminution de la résorption endostéale (ou sous-corticale) et une augmentation de l'apposition sous-périostale (corticale) contribuant à la majoration de « l'épaisseur » des pièces osseuses. Ces variations du modelage osseux traduisent à la fois les effets anti-ostéoclastiques des estrogènes

(diminution de la résorption endostéale) et leurs effets anaboliques (augmentation de l'apposition sous-périostale) directs ou par l'intermédiaire du système GH/IGF-1. L'importance relative de l'action directe des estrogènes ou indirecte via le système GH/IGF-1 dans la régulation de la croissance osseuse reste mal connue. Par ailleurs, par leurs effets sur les hormones calciotropes, les estrogènes augmentent l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, diminuent leur élimination urinaire et favorisent la minéralisation osseuse.

En fin de puberté et au-delà d'un certain seuil de concentrations (qui reste toujours à définir), les estrogènes exercent au contraire un arrêt progressif de l'apposition sous-périostale (fin de l'acquisition osseuse). De nombreuses inconnues subsistent également sur la persistance éventuelle d'une acquisition osseuse après la puberté, éventuellement sous la dépendance d'autres facteurs hormonaux, comme les androgènes (comme chez le garçon).

Chez le garçon, l'importance des estrogènes dans l'acquisition de la masse osseuse a également été démontrée par quelques observations rares, mais privilégiées, de sujets de sexe masculin présentant un trouble de la minéralisation du tissu osseux et l'absence de soudure des cartilages de croissance, par insensibilité aux estrogènes liée à une mutation du récepteur des estrogènes ou par déficit en aromatase. La démonstration du rôle prépondérant des estrogènes dans les deux sexes au cours de la puberté a conduit à soulever la question du rôle propre des androgènes (indépendamment de leur conversion périphérique en estrogènes) dans le dimorphisme sexuel du squelette avec, en fin de puberté, des pièces osseuses plus volumineuses chez le garçon que chez la fille [5]. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes constitue le meilleur modèle permettant d'observer, dans l'espèce humaine, les conséquences du défaut d'action des androgènes. Dans sa forme complète, les patients atteints (tableau clinique de testicule féminisant) ont des taux circulant d'estrogènes suffisants pour permettre un pic de croissance pubertaire, mais présentent une diminution de leur DMO non totalement expliquée par une réduction modérée du volume osseux [8]. Ces données cliniques, ainsi que les données expérimentales en faveur d'un effet direct des androgènes sur la formation osseuse, suggèrent que, chez le garçon, les androgènes participent, certainement et indépendamment de l'action des estrogènes, à l'acquisition de la masse osseuse et au déterminisme du volume squelettique en fin de puberté. Il est également possible qu'une telle acquisition puisse persister chez la jeune femme, au cours de la 2e décade de vie, en particulier sur les sites trabéculaires (rachis) métaboliquement plus actif que les sites corticaux (peu ou pas de variation de la densité fémorale après les premières règles).

II. IMPACT DES TCA SUR LE TISSU OSSEUX

La prévalence des TCA se situe entre 0,5 % et 1 % pour l'anorexie chez les 12-25 ans, et autour de 2 % pour la boulimie ou les alternances anorexie/boulimie. La pratique des régimes restrictifs est également largement répandue dans les pays industrialisés, même si tous ne vont pas évoluer vers un TCA à proprement parler. L'anorexie touche majoritairement les femmes avec deux pics d'apparition, autour de 13-14 ans et de 17-18 ans. D'après le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), on parlera d'anorexie lorsque la perte de poids conduit au maintien d'un poids corporel inférieur à 85 % du poids attendu. La perte de poids est souvent rapide et importante avec un indice de masse corporelle (IMC) qui passe rapidement en dessous de 17 kg/m^2.

Bien que l'aménorrhée ne soit plus un critère diagnostique de l'anorexie dans le DSM-V, elle est le plus souvent associée à la perte de poids, dès que le pourcentage de masse grasse devient inférieur à 15-20 % de la composition corporelle. Son retentissement osseux en a été largement documenté. Une déminéralisation est présente chez plus de 85 % des jeunes femmes souffrant d'anorexie et une ostéoporose est retrouvée dans 25 à 40 % des cas, selon les séries [9-11]. À 20 ans, moins de 15 % des anorexiques ont un capital osseux dans les limites de la normale pour leur âge. La perte osseuse est estimée à environ 3-5 % par an, en particulier sur les sites trabéculaires (qui sont les plus métaboliquement actifs et donc les plus sensibles à la carence estrogénique). Des études plus récentes, utilisant des techniques de scanner périphérique de haute résolution (HRpQCT), ont montré qu'au-delà de la perte osseuse quantitative, il existe des altérations de la microarchitecture osseuse [12-14] qui contribuent à augmenter le risque de fracture. Il existe ainsi, au niveau du compartiment cortical, une diminution de l'épaisseur et une augmentation de la porosité corticale par rapport aux sujets contrôles [14]. Le risque de fracture est globalement multiplié par 7 avec des fractures du col du fémur non exceptionnelles chez de très jeunes femmes [15, 16]. Plus la durée de l'aménorrhée et de l'anorexie mentale est prolongée, plus le risque d'ostéoporose est important. La situation clinique avec aménorrhée primaire a un pronostic particulièrement défavorable en raison d'un défaut de constitution du capital osseux maximal. De même, l'importance du déficit nutritionnel et la persistance d'un faible poids corporel sont des critères de gravité.

Il s'agit d'une ostéoporose à bas niveau de remodelage. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse sont le plus souvent bas (iso-enzyme des phosphatases alcalines, ostéocalcine, P1NP). Les marqueurs de la résorption (CTX, NTX) sont normaux, parfois élevés [17-19].

L'origine de l'ostéoporose est multifactorielle et la carence estrogénique ne représente qu'un des facteurs de la perte osseuse. L'aménorrhée hypothalamique est réversible, parfois variable dans le temps, et très corrélée avec les variations de poids et, en particulier, de la masse grasse du tronc, mais également avec la persistance de conduites de restrictions alimentaires sélectives, en particulier sur les lipides. L'aménorrhée peut ainsi rester présente malgré un poids normal et un pourcentage de masse grasse apparemment satisfaisant et il faudra rechercher, par une enquête nutritionnelle attentive, des déficits d'apports sélectifs, d'autant qu'ils sont souvent associés à des niveaux d'activité physique inappropriés aux apports caloriques. À côté de la carence estrogénique, les troubles nutritionnels sont à l'origine d'une diminution de l'IGF-1 et de la sécrétion de leptine (diminution de la masse grasse), d'une augmentation de la sécrétion de peptides digestifs ayant une action délétère sur le tissu osseux (augmentation de la ghréline, de l'adiponectine, du peptide YY), de carences calciques et d'une hypoprotidémie qui jouent un rôle aggravant [20-22]. Un hypercortisolisme d'origine hypothalamique est également souvent retrouvé, malgré l'absence d'apparence cushingoïde, en l'absence de substrat graisseux disponible [21].

III. LA PRISE EN CHARGE HORMONALE

L'impact de la substitution hormonale sur le squelette des jeunes femmes aménorrhéïques souffrant de TCA peut paraître de prime abord décevante [23-25]. La plupart des études montre tout au mieux une stabilisation des niveaux de DMO mesurés par DXA, mais rarement un retour aux valeurs attendues pour l'âge. Il est aussi vrai que la prise en charge hormonale, particulièrement chez les jeunes filles les plus maigres et/ou dont le pronostic vital à court terme est engagé, est rarement une priorité. De plus, pour ces jeunes filles, le fait de ne pas être réglées est très souvent vécu comme un bénéfice secondaire et la mise en route d'un traitement hormonal est alors refusé ou retardé. L'observance en est de plus souvent médiocre. La réalité

des TCA et le retentissement de la carence estrogénique (qui n'entraîne, contrairement aux insuffisances ovariennes périphériques (IOP) secondaires, jamais de retentissement fonctionnel) peuvent être méconnus. Les professionnels de santé hésitent parfois à débuter un traitement à cet âge, le plus souvent par méconnaissance, en rattachant l'aménorrhée d'une adolescente à une « immaturité » de l'axe hypophyso-gonadique qui va « guérir » spontanément.

Les méta-analyses des études [26, 27] ayant évalué l'impact d'une contraception combinée à base d'éthynil-estradiol (EE) sur la masse osseuse montrent tout au mieux une stabilisation des niveaux de DMO chez les jeunes filles traitées, en particulier sur les sites vertébraux. Les études de l'équipe de Klibanski ont ainsi montré que cet apport estrogénique s'opposait à la perte osseuse des jeunes anorexiques avec aménorrhée, notamment lorsque leur IMC était très faible, inférieur à 70 % du poids idéal, alors qu'en l'absence de traitement, la perte osseuse est, dans cette situation, particulièrement marquée [28]. Il ne permet pas néanmoins de récupération osseuse significative (par rapport à la normale pour l'âge). Ce n'est qu'en cas de « guérison » de l'anorexie, c'est-à-dire lors de la réapparition spontanée de l'activité ovarienne associée au gain pondéral, qu'une augmentation significative de la DMO peut être observée [29]. Un gain pondéral isolé sans reprise évolutive des règles n'est pas suffisant pour espérer la récupération osseuse. Cet élément contraste avec la prise en charge hormonale des autres situations de carence estrogénique (par exemple, en cas d'IOP), soulignant bien le rôle important des déficits nutritionnels, tout comme des autres perturbations hormonales sur le métabolisme osseux dans les TCA, et particulièrement l'anorexie mentale. De plus, cette récupération, notamment sur l'os cortical, va être fonction de l'âge des jeunes filles, de la durée de l'aménorrhée antérieure et surtout de son moment de survenue [30]. Lorsqu'elle survient dès le début de la puberté et en cas d'aménorrhée primaire, le déficit d'acquisition du PMO sera irréversible. Également, si la guérison survient tardivement, à un âge auquel les capacités de récupération osseuse sont moins présentes qu'au cours de l'adolescence, le déficit osseux ne pourra pas être corrigé.

Les modalités du traitement hormonal sont, par ailleurs, de nature à impacter les possibilités de la réponse osseuse.

L'association des androgènes à l'estrogénothérapie pourrait permettre de meilleurs résultats osseux que les estrogènes seuls. Un essai randomisé contrôlé a ainsi évalué l'effet osseux de l'association d'une contraception à faible dose d'EE (20 µg/j) à 50 mg/j de DHEA chez 80 jeunes filles anorexiques âgées de 13 à 27 ans pendant 18 mois.

Ce traitement était associé à un maintien de la DMO fémorale contrairement aux sujets contrôles non traités. Une amélioration des paramètres géométriques au col fémoral était de plus montrée, suggérant une augmentation de la résistance osseuse [31].

Également, et contrairement à l'éthynil-estradiol (EE) par voie orale, le 17β-estradiol par voie transdermique et à forte dose (patch à 100 µg/j) a été associé dans un essai randomisé contrôlé de 18 mois à une augmentation des niveaux de DMO vertébrale et fémorale. L'augmentation de la DMO apparaissait comparable aux gains densitométriques observés au cours de la croissance des sujets contrôles de même âge et poids. Cet effet doit être rapproché de l'absence, contrairement à la voie orale, d'inhibition de la synthèse de l'IGF-1 hépatique, même si dans cette situation également, il n'était pas observé de « rattrapage » du déficit initial [32].

En pratique néanmoins, l'utilisation de ce type d'hormonothérapie se heurte aux problèmes d'observance compte tenu des contraintes de son utilisation, contrairement à la voie orale ou à une pilule contraceptive qui est psychologiquement mieux acceptée par les adolescentes avec un ressenti de « normalité » par rapport aux jeunes de leur âge. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité osseuse du 17β-estradiol par voie orale, qu'il soit associé à la dihydrogestérone (ou rétroprogestérone) ou à un progestatif prégnane selon des modalités contraceptives. Il est néanmoins possible, compte tenu d'un impact hépatique moins important aux doses utilisées, que le 17β-estradiol ait un impact osseux plus favorable que l'EE, ce qui conduira à le privilégier dans la substitution hormonale. De plus, et sauf situation particulière, la nécessité d'une contraception est rarement une nécessité. Dans tous les cas, un suivi régulier, au mieux annuel, de la densité osseuse ainsi que du métabolisme phosphocalcique (nécessitant souvent une supplémentation en calcium et vitamine D) et osseux doit être la règle jusqu'au retour à un poids « normal » permettant la reprise spontanée de l'activité ovarienne.

CONCLUSION

Le retentissement osseux des TCA, et plus particulièrement lorsqu'une aménorrhée est présente, est souvent important et de nature à compromettre le pronostic fracturaire, parfois même à court terme. La prise en charge hormonale doit être la plus précoce possible, dans

la mesure où elle ne peut au mieux que s'opposer à la perte osseuse. Elle permet rarement de restaurer un capital osseux, déjà dégradé, et doit s'intégrer dans une prise en charge plus globale du TCA prenant en compte les déficits nutritionnels et, éventuellement, d'autres perturbations hormonales (bien que leur prise en charge soit rarement possible directement). Plus l'aménorrhée surviendra précocement au cours de la période pubertaire et plus son retentissement sur le PMO sera marqué et possiblement irréversible. Les différences d'impact osseux de l'hormonothérapie devraient conduire à privilégier le 17β-estradiol par voie transdermique (dont l'acceptation est meilleure que celle des gels) et de préférence à forte dose (50-100 µg/j) en association avec la dihydrogestérone. L'obstacle principal reste l'acceptation de ce mode de traitement par la jeune fille et, plus globalement, l'observance et la persistance de la supplémentation estrogénique. Le 17β-estradiol par voie orale ou, si nécessaire, une pilule combinée à l'EE doit être un minimum si la voie transdermique n'est pas acceptée ou si l'observance en est médiocre. Le retour spontané de l'activité ovarienne en cas de reprise de poids ou de « guérison » du TCA peut être associé à un gain densitométrique significatif. Son importance et le retour potentiel aux valeurs normales pour l'âge sont néanmoins conditionnés par la durée antérieure de l'aménorrhée, l'âge de survenue (par rapport à la puberté), mais également l'âge de la guérison. Plus celui-ci sera tardif, au delà de 18-20 ans, et moins les capacités de « récupération » osseuse seront effectives.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, *et al.* Bone mineral density during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. Osteoporosis Int 1996;6:141-8.

[2] Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:555-63.

[3] Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüser G, Onur E, Dundar Pinar E. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers and growth parameters. J Bone Miner Metab 2005;23:476-82.

[4] Wren TA, Kim PS, Janicka A, Sanchez M, Gilsanz V. Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:938-41.

[5] Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4576-84.

[6] Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinant and disorders of peak bone mass in children. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3951-63.

[7] Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. Endocr Rev 2004;25:693-721.

[8] Sobel V, Schwartz B, Zhu Y-S, Cordero JJ, Imperato-McGinley J. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5alpha-reductase-2 deficiency syndromes. J Clin Endocrinol Metab; 2006;91:3017-23.

[9] Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. Pediatrics 1990; 86:440-7.

[10] Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, *et al.* Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. Ann Int Med 2000;133:790-4.

[11] Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. Arch Intern Med 2005;165:561-6.

[12] Bredella MA, *et al.* Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. Radiology 2008;249:938-46.

[13] Faje AT, Karim L, Taylor A, *et al.* Adolescent girls with anorexia nervosa have impaired cortical and trabecular microarchitecture and lower estimated bone strength at the distal radius. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1923-9.

[14] Singhal S, Tulsiani SS, Campoverde KJ, *et al.* Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa. Bone 2017;106:61-68.

[15] Lucas AR, Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. Mayo Clinic Proc 1999;74:972-7.

[16] Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders–a nationwide register study. Int J Eating Dis 2002;32:301-8.

[17] Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3864-70.

[18] Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. Eur J Endocrinol 1998;139:276-83.

[19] Modder UI, Clowes JA, Hoey K, *et al.* Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. J Bone Miner Res 2011;26:27-34.

[20] Misra M, Miller K, Bjornson J, *et al.* Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5615-23.

[21] Misra M, Miller KK, Almazan C, *et al.* Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4972-80.

[22] Biver E, Salliot C, Combescure C, *et al.*

Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2703-13.

[23] Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, *et al.* The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. J Pediatr Adolesc Gynecol 2002;15:135-43.

[24] Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D, Herzog D, Saxe V. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:898-904.

[25] Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinylestradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. J Adolesc Health 2006;39:819-27.

[26] Sim LA, McGovern L, Elamin MB, *et al.* Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. Int J Eat Disord 2010;43:218-25.

[27] Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in anorexia nervosa: A systematic review of the literature. J Psycho Res 2017;98:87-97.

[28] Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D, Herzog D, Saxe V. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:898-904.

[29] Miller KK, Lee EE, Lawson EA, *et al.* Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2931-7.

[30] Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, *et al.* Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1231-7.

[31] DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? J Bone Miner Res 2014;29:151-7.

[32] Misra M, Katzman D, Miller KK, *et al.* Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. J Bone Miner Res 2011;26:2430-8.

Sein de l'adolescente : de la physiologie à la pathologie

P. Sarfati, J. Hugon-Rodin, G. Plu-Bureau *
(Paris)

Résumé

La pathologie mammaire de l'adolescente est rare. La compréhension des mécanismes d'embryogénèse et la connaissance des différents tissus anatomiques de la glande mammaire et de leur physiologie permettent d'établir une classification des différentes anomalies ou pathologies. La classification de Hughes et Mansel s'adapte tout particulièrement à l'adolescente. Ainsi, seront abordées les anomalies ou pathologies liées à l'embryogénèse, les mastodynies, les anomalies ou pathologies du tissu lobulaire ou canalaire. Les principaux motifs de consultation à l'adolescence sont le plus souvent liés à une anomalie anatomique ou à un nodule retrouvé lors de l'autopalpation. Dans le premier cas, aucun examen complémentaire n'est nécessaire si l'examen clinique est normal. Les douleurs mammaires sont plus rares et doivent impérativement être recherchées à l'interrogatoire. En effet, le diagnostic de mastodynies est, avant tout, clinique. En cas de palpation d'un nodule, il sera confirmé par une échographie mammaire.

L'anomalie bénigne la plus fréquente à l'adolescence est le fibroadénome. Lors de la découverte d'un fibroadénome, une simple surveillance clinico-radiologique est la plus souvent suffisante.

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

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

Les pathologies malignes sont extrêmement rares à l'adolescence, il est néanmoins nécessaire d'avoir recours à une histologie précise en cas de discordance clinico-échographique ou d'évolution inhabituelle.

Mots clés : sein, adolescente, pathologie mammaire bénigne, fibroadénome

INTRODUCTION

La pathologie mammaire de l'adolescente est rare. Elle résulte des processus d'embryogénèse ou de développement physiologique de la glande mammaire survenant à la puberté. La compréhension de ces deux mécanismes intriqués permet d'expliquer relativement facilement les anomalies du sein de l'adolescente.

I. PHYSIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT MAMMAIRE

I.a. Anatomie et développement de la glande mammaire

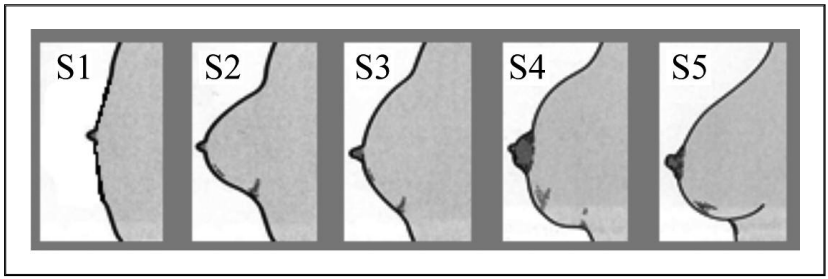
Le développement de la glande mammaire débute *in utero* dès la 6e semaine d'aménorrhée (SA). Il s'effectue à partir de 2 crêtes linéaires, appelées crêtes lactées, allant du creux axillaire à la région inguinale. Celles-ci vont régresser par la suite pour ne persister que dans la région mammaire. Lors de la 12e SA, le bourgeon mammaire prend forme, puis de la 13e à la 20e SA apparaît une vingtaine de canaux qui se ramifient à l'extrémité du bourgeon mammaire. L'aréole se forme durant la 24e SA. La différenciation mammaire se poursuit jusqu'à la naissance [1, 2].

Durant les premiers jours de vie, la glande mammaire des nouveau-nés peut se développer et un écoulement peut apparaître. Ces développements sont dus aux hormones maternelles, telles que les estrogènes ou la prolactine. Ils régressent spontanément après quelques semaines de vie. Le développement de la glande mammaire est inachevé à ce stade, il reprendra par la suite durant la puberté.

Le développement pubertaire a été décrit par Tanner en 5 stades, schématisés (Figure 1) :

- le stade 1 (S1) représente l'absence de développement mammaire ;
- le stade 2 (S2) correspond au premier signe du développement mammaire, la thélarche. Elle se caractérise par l'apparition du bourgeon mammaire. Son développement est souvent asymétrique et a lieu vers l'âge de 10-12 ans. La ménarche apparaît en moyenne 2 à 3 ans après les premiers signes du développement mammaire. L'apparition du bourgeon mammaire avant l'âge de 8 ans ou après l'âge de 13 ans doit faire évoquer respectivement une puberté précoce ou un retard pubertaire, situations devant conduire à la réalisation d'un bilan endocrinien ;
- le stade 3 (S3) correspond à l'élargissement et à la croissance du mamelon ;
- le stade 4 (S4) représente la saillie de l'aréole et le début de la croissance du sein ;
- le stade 5 (S5) est marqué par l'apparition du sillon sous-mammaire correspondant au sein adulte.

Figure 1 - Stades du développement mammaire selon Tanner de S1 à S5



La glande mammaire est constituée de canaux primaires, puis secondaires et sous-segmentaires se terminant par des unités ducto-lobulaires. Son développement fait intervenir des mécanismes hormonaux, endocrines et paracrines, complexes. Deux hormones sont cependant capitales :

- les estrogènes permettant la croissance et la ramification canalaire. La croissance mammaire s'effectue grâce au développement du tissu conjonctif et vasculaire, et à l'accumulation du tissu adipeux ;
- la progestérone permettant le développement ducto-lobulaire.

I.b. Classification des pathologies bénignes du sein

Hughes *et al.* ont établi en 2009 une classification, allant de la physiologie à la pathologie en passant par des écarts à la normalité, représentée dans le Tableau I [3].

Tableau I - Classification des anomalies ou pathologies de la glande mammaire chez l'adolescente selon les différentes étapes du développement (d'après Hughes et al. 2009)

Physiologie	Écart à la normalité	Pathologies
Embryologie Croissance	Hypoplasie Asymétrie mineure Polythélie	Amastie ± athélie Asymétrie majeure Polymastie Seins tubéreux
Développement du stroma	Hypertrophie	Gigantomastie
Développement canalaire	Ectasie galactophorique	Abcès
Développement lobulaire	Fibroadénome simple	Fibroadénome géant Polyadénomatose mammaire
Variations cycliques	Mastodynies	Mastodynies sévères

Cette classification schématise les différents stades entre l'écart à la normalité, représentée par exemple par le fibroadénome, probable simple écart à la normalité s'il est petit et unique, et de véritables pathologies telles que la polyadénomatose mammaire (fibroadénomes multiples et bilatéraux). Cette classification fait appel à la fois au stade du développement mammaire et aux différents tissus présents au sein de la glande mammaire.

L'ensemble des anomalies bénignes (écarts à la normalité) et des pathologies de l'adolescente va être développé ci-après.

Le développement embryologique et pubertaire peut être le siège d'anomalies telles que la polythélie, l'hypotrophie ou l'asymétrie mineure ; ou de pathologies comme la polymastie, les seins tubéreux, l'atrophie mammaire ou l'asymétrie mammaire majeure.

Le tissu lobulaire peut être le siège d'anomalies telles que le fibroadénome ; ou de pathologies comme le fibroadénome géant, la polyadénomatose mammaire ou les tumeurs phyllodes.

Le tissu stromal peut être le siège d'anomalies telles que l'hypertrophie juvénile mammaire ; ou d'une pathologie, la gigantomastie.

L'éversion du mamelon peut être le siège d'une anomalie, l'inversion du mamelon ou d'une pathologie compliquant cette dernière, l'abcès sous-aréolaire.

II. LE SEIN DE L'ADOLESCENTE EN PRATIQUE CLINIQUE

II.a. Anomalies à l'inspection

La consultation repose sur plusieurs temps : l'interrogatoire puis l'examen clinique comprenant l'inspection et la palpation mammaire. L'interrogatoire permet notamment de connaître le motif de consultation et de diagnostiquer des anomalies décrites. Celui-ci est particulièrement utile concernant les anomalies ayant eu lieu lors de l'embryogénèse, accessibles à une simple inspection. Ces variantes à la normalité ou pathologies ne nécessitent, en général, aucun examen complémentaire.

II.a.1. Anomalies et pathologies liées à l'embryogénèse

Polythélie

Il s'agit d'une anomalie fréquente touchant 1 à 2 % de la population générale. Le diagnostic est clinique et repose sur la présence d'un mamelon surnuméraire sur le trajet de la crête lactée. Le diagnostic différentiel est le nævus. L'abstention thérapeutique est préconisée en raison du faible impact esthétique de cette anomalie. En cas de retentissement psychologique, le traitement sera chirurgical.

Hypotrophie

Cette particularité consiste en un arrêt du développement mammaire conduisant à un petit volume mammaire. Ce phénomène est retrouvé de manière bilatérale et symétrique. À l'examen clinique, le développement mammaire est normal mais le volume glandulaire est faible. Il est nécessaire d'évaluer le développement des autres caractères sexuels secondaires qui devront faire réaliser un bilan endocrinien en cas d'anomalie. L'hypotrophie peut être révélatrice d'une hypoestrogénie ou d'une hyperandrogénie.

L'impact de l'hypotrophie mammaire est, avant tout, psychologique. Son traitement relève de la chirurgie esthétique. Dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale, il est nécessaire d'attendre que le volume mammaire se soit stabilisé, soit 3 à 4 ans après la survenue de la ménarche.

Asymétrie mammaire

Elle est habituelle au début de la croissance mammaire. Cette situation est fréquente mais d'intensité variable. Un examen clinique complet doit être réalisé afin d'éliminer la présence d'une tumeur sous-jacente. Le traitement repose sur la chirurgie en fonction de l'impact esthétique et du retentissement psychologique de cette anomalie.

Sein tubéreux

Le sein tubéreux se caractérise par une gêne à l'expansion périphérique du volume mammaire. En 1999, Grolleau *et al.* en ont établi une classification [4] :

– grade 1 : l'amputation de la base mammaire porte sur le quadrant inféro-interne du sein ;
– grade 2 : l'amputation mammaire porte sur l'ensemble des quadrants inférieurs du sein ;
– grade 3 : la base mammaire est amputée de manière circulaire, le sein prend alors une forme dite « tubulaire ».

Le traitement de cette pathologie repose essentiellement sur la chirurgie avec la réalisation d'un remodelage cutanéo-glandulaire.

Polymastie

Cette pathologie correspond à la présence d'un sein surnuméraire. Ce dernier peut subir des modifications au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Son traitement est chirurgical si nécessaire.

II.a.2. Anomalies et pathologies liées au développement du tissu stromal

Hypertrophie mammaire

Il s'agit d'une augmentation du volume mammaire bilatérale et symétrique, la palpation retrouve une glande mammaire souple et homogène. L'hypertrophie mammaire peut représenter un avantage ou une gêne, selon le ressenti de l'adolescente. Elle peut être responsable d'un réel inconfort et de difficultés dans la réalisation d'activités quotidiennes. Une ptose mammaire, ainsi qu'une altération cutanée, avec notamment la présence de vergetures et de douleurs dorsales, peuvent être associées. Le traitement repose sur une mammoplastie de réduction.

Gigantomastie

Il s'agit d'une croissance excessive de la glande mammaire. Sa survenue est souvent concomitante de la puberté ou d'une grossesse. L'origine de ce phénomène serait donc en rapport avec une modification

du climat hormonal. Cependant, Touraine *et al.* ont montré, en 2005, que les taux sériques hormonaux, et notamment l'estradiolémie, n'étaient pas plus élevés chez ces patientes que dans la population générale [5]. Ils ont émis l'hypothèse qu'un terrain auto-immun sous-jacent pourrait être à l'origine de cette pathologie. En effet, ces auteurs ont montré une association significative avec l'existence de myasthénie, de thyroïdite ou encore de polyarthrite rhumatoïde. De plus, un infiltrat lymphocytaire a été mis en évidence histologiquement. La physiopathologie reste mal connue. Les traitements hormonaux n'ont que peu d'effet sur cette pathologie, la prise en charge sera donc chirurgicale, une fois la croissance mammaire terminée.

II.b. Anomalies dépistées à l'interrogatoire, l'exemple des mastodynies

L'interrogatoire permet également de dépister les douleurs mammaires souvent mal rapportées par l'adolescente.

Les mastodynies sont toujours diagnostiquées lors de l'interrogatoire, mais un examen clinique doit être réalisé de manière systématique. Elles sont définies par des douleurs mammaires bilatérales prédominantes dans les quadrants supéro-externes du sein. Elles surviennent de manière cyclique au cours de la période prémenstruelle et durent plus de 4 à 5 jours. La symptomatologie décroît très rapidement dès la survenue des règles. Elles disparaissent lors de la ménopause et peuvent réapparaître sous traitement hormonal. Il s'agit d'un motif fréquent de consultation. Elles peuvent apparaître uniquement lors de l'utilisation d'un traitement hormonal et notamment de la contraception.

Différentes hypothèses physiologiques sont discutées dans la littérature, en lien avec des troubles hormonaux (hyperestradiolémie, insuffisance lutéale ou hyperprolactinémie) ou avec des troubles des prostaglandines [6].

Devant des mastodynies isolées, sans anomalie retrouvée à l'examen clinique, il n'est pas nécessaire de réaliser d'imagerie ou de bilan hormonal complémentaire.

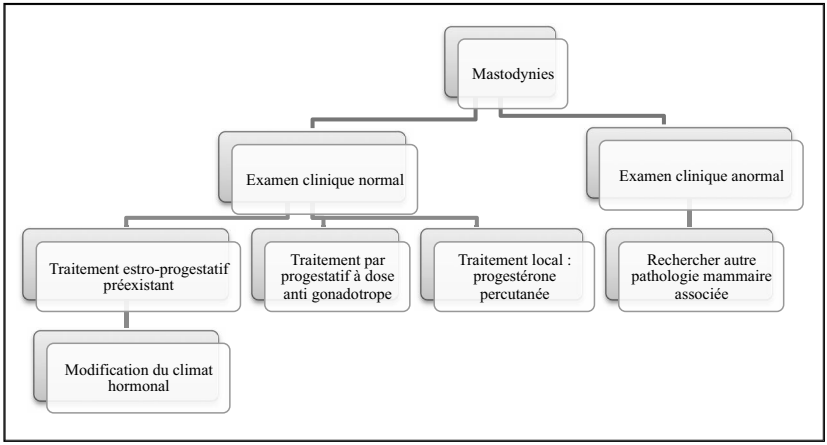
Le traitement repose, en général, sur la prescription de progestatifs sous forme percutanée ou *per os* [7].

En cas de survenue lors de l'utilisation d'une contraception estroprogestative, une adaptation thérapeutique pour un climat estrogénique plus faible peut être réalisé. Mansel *et al.,* en 2007, ont analysé l'effet du tamoxifène par voie percutanée en cas de

symptomatologie très sévère [8]. Ils ont montré une efficacité certaine de ce type de molécule anti-estrogénique.

La Figure 2 propose une attitude diagnostique et thérapeutique devant la découverte de mastodynies.

Figure 2 - Proposition d'un algorithme de diagnostic et de prise en charge devant des mastodynies



Plusieurs équipes ont montré une association significative entre les mastodynies et le risque de cancer du sein [9-12]. Ce symptôme pourrait donc être le témoin d'une certaine susceptibilité à la carcinogenèse mammaire, l'hypothèse physiopathologique principale relevant d'un déséquilibre hormonal favorisant une hyperestrogénie locale.

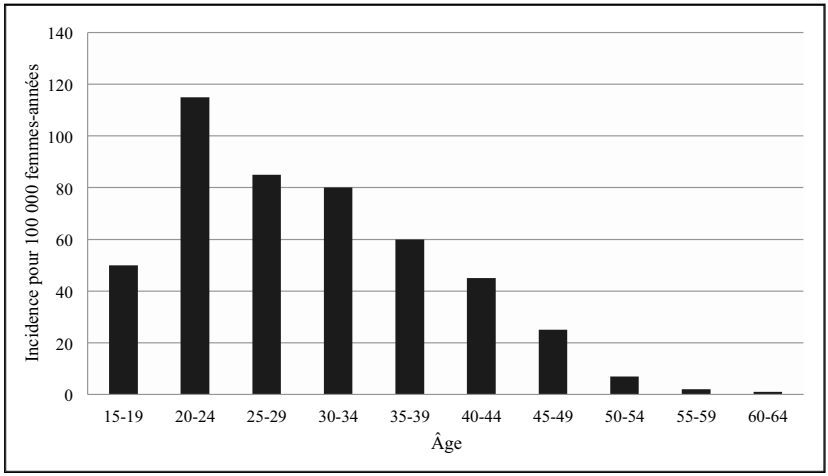
II.c. Anomalies dépistées à l'examen clinique

II.c.1. Anomalies et pathologies liées au développement du tissu lobulaire

Fibroadénome

Le fibroadénome est la lésion la plus fréquente à l'adolescence, environ 115 nouveaux cas par an pour 100 000 femmes d'après Goehring *et al.* [13]. Foster *et al.* ont également publié, en 1988, une courbe d'incidence des fibroadénomes selon l'âge des patientes, comme rappelée dans la Figure 3 [14].

Figure 3 - Incidence des fibroadénomes selon l'âge des patientes (d'après Foster et al. 1988)



À l'examen clinique, il s'agit d'une tuméfaction élastique ferme, ovoïde ou polylobée, indolore et mobile. Elle mesure le plus souvent de 1 à 3 cm.

L'échographie mammaire est l'examen complémentaire de référence à l'adolescence [15]. L'IRM mammaire peut compléter ce bilan si besoin. Sa réalisation est exceptionnelle dans le contexte de l'adolescente.

La mammographie n'a pas d'indication à cet âge, en raison de la radiosensibilité de la glande mammaire et de la densité mammaire importante rendant cet examen généralement non contributif.

En échographie, une lésion échogène de structure homogène plus large que haute avec des limites régulières est détectée. Il est souvent retrouvé un renforcement postérieur en raison de la densité cellulaire élevée.

L'évolution de ces lésions est le plus souvent en faveur de la stabilité. Elles peuvent également régresser, voire disparaître, plus rarement elles peuvent augmenter de volume.

Le traitement de cette anomalie relève souvent de l'abstention thérapeutique ou d'une thérapeutique hormonale à type de contraception estroprogestative ou progestative [16, 17]. Nelson *et al.* ont publié en 2002 l'effet protecteur d'une contraception estroprogestative vis-à-vis du risque de développer un fibroadénome [18]. Cette donnée était également rapportée par de précédents auteurs [13]. Si l'abstention

thérapeutique est décidée, il est parfois recommandé de compléter le bilan échographique par une microbiopsie qui confirme et assure le diagnostic.

Cependant, la chirurgie peut être réalisée sans urgence en cas de modification de la tumeur, de discordance clinico-échographique ou cytologique, ou de symptomatologie douloureuse. L'analyse anatomo-pathologique retrouve alors une prolifération circonscrite fibro-épithéliale d'origine lobulaire à double composante épithéliale et stromale sans anomalie cytologique.

Le suivi des patientes ayant un fibroadénome repose sur un examen clinique et une échographie à 6 mois et à 1 an, afin de confirmer la stabilité de la lésion [19].

Une étude de la Mayo Clinic, réalisée par Nassar *et al.* en 2015, a montré que l'incidence du cancer du sein n'était pas significativement augmentée chez les patientes ayant des fibroadénomes simples [20].

Fibroadénome géant

Cette pathologie correspond à un fibroadénome mesurant plus de 5 cm dont l'apparition est souvent précoce, aux alentours de la ménarche, et dont l'évolution est rapide. L'examen clinique retrouve une masse mobile déformant le sein et comprimant le tissu mammaire sous-jacent. Une inflammation cutanée, une circulation veineuse collatérale ou une ulcération peuvent être retrouvées en regard.

Roux *et al.* ont suggéré en 2015 l'existence de deux types distincts de fibroadénome géant à partir d'une cohorte de 90 patientes [21] :

– le premier concerne de jeunes adolescentes, majoritairement dans la population africaine ; le développement de la lésion est rapide et brutal peu après la ménarche ;
– le deuxième concerne des adolescentes plus âgées chez lesquelles le fibroadénome a une vitesse de croissance plus lente et un volume plus faible que dans le groupe précédent. Cette forme serait plus fréquente dans la population caucasienne.

Park *et al.* ont proposé en 2006 une attitude diagnostique et thérapeutique [22]. En effet, l'échographie mammaire est souvent peu contributive en raison du volume de la tumeur. Ils préconisent une prise en charge chirurgicale basée sur l'histoire clinique de la pathologie et notamment de son évolution rapide.

Polyadénomatose mammaire

La polyadénomatose mammaire correspond à la présence de 3 fibroadénomes ou plus dans au moins un des deux seins ou de 5 fibroadénomes bilatéralement. Leur apparition peut être simultanée

ou successive. Le traitement médical repose essentiellement sur des thérapeutiques progestatives à dose antigonadotrope.

Le traitement chirurgical est inadapté dans cette situation en raison du caractère mutilant et potentiellement récidivant de ces lésions [23].

Tumeur phyllode

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibro-épithéliales. Elles constituent le principal diagnostic différentiel du fibroadénome. Les signes cliniques, devant faire suspecter ce diagnostic, sont la croissance rapide d'une lésion connue et l'augmentation récente du volume du sein. Il existe 3 grades de tumeur phyllode [24, 25] :

– grade 1 : il s'agit d'une tumeur bénigne ne récidivant pas si l'exérèse chirurgicale est totale ;
– grade 2 : représentant les tumeurs *borderline* ;
– grade 3 : correspondant aux sarcomes phyllodes, pour lequel le risque de métastase est élevé.

Le diagnostic est anatomo-pathologique et s'effectue sur la pièce opératoire et non sur la microbiopsie. En effet, plusieurs grades peuvent coexister au sein d'une même tumeur.

L'âge moyen de survenue chez l'adolescente est de 15 ans, cela pourrait correspondre à un déséquilibre estroprogestatif post-pubertaire immédiat [26].

Le traitement de cette pathologie est avant tout chirurgical, il doit être réalisé par des chirurgiens expérimentés, compte tenu du risque de récidive fréquent lié à la présence de nodules de petites tailles adjacents au nodule principal.

II.c.2. Anomalies et pathologies liées au développement du tissu canalaire

L'ectasie galactophorique, fréquente à l'adolescence, est une dilatation de la partie proximale du sinus galactophorique. Il s'agit d'une exagération du processus physiologique de croissance de ce sinus, l'épithélium étant disposé, à cet âge, en plis d'accordéon ce qui favorise la distension avec stagnation des sécrétions [27].

Ectasie galactophorique

Il s'agit d'un nodule rétro-aréolaire associé ou non à un écoulement mamelonnaire survenant en période péri-pubertaire. L'échographie retrouve une image rétro-mamelonnaire liquidienne hypo-échogène bien limitée. Cette anomalie régresse souvent spontanément, cependant, la récidive homo- ou controlatérale est

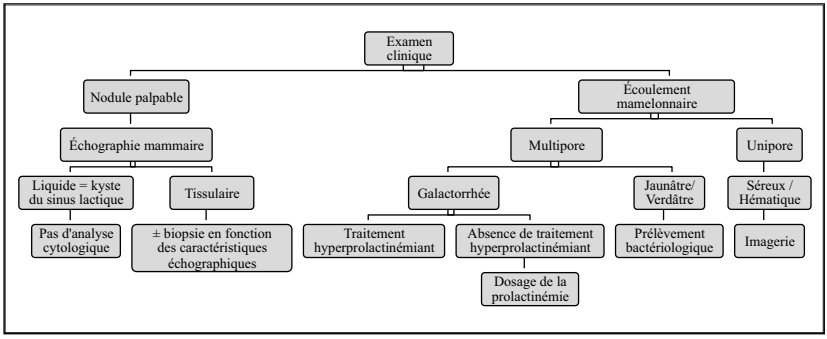
fréquente [19]. La prise en charge consiste à éviter la surinfection par irritation ou traumatisme du mamelon.

Abcès rétro-mamelonnaire

Cette pathologie représente la complication de l'ectasie galactophorique.

L'examen clinique retrouve une masse rétro-aréolaire, douloureuse à la palpation, inflammatoire, avec un érythème cutané en regard. La présence d'adénopathies peut être retrouvée à l'examen des aires ganglionnaires. Le traitement est médical, il repose sur des antibiotiques et, exceptionnellement en cas d'échec du traitement médicamenteux, sur une mise à plat chirurgicale.

Figure 4 - Incidence des fibroadénomes selon l'âge des patientes (d'après Foster et al. 1988)



CONCLUSION

À l'adolescence, les modifications de la glande mammaire peuvent être le siège de certaines anomalies ou pathologies. Ces dernières sont le plus souvent diagnostiquées à l'examen clinique, sans nécessité d'examen complémentaire. En cas d'examen clinique anormal, une échographie est réalisée en première intention. Elle est complétée si besoin par une analyse histologique ou rarement par une IRM. La mammographie n'a pas sa place dans la prise en charge diagnostique d'un nodule à l'adolescence.

L'anomalie la plus fréquente lors de cette période est le fibroadénome pour lequel une simple surveillance clinico-échographique est préconisée en première intention.

Les pathologies malignes à l'adolescence sont rarissimes. Il est néanmoins recommandé d'avoir recours à une surveillance adaptée et si besoin à une histologie devant un nodule de présentation ou d'évolution inhabituelle.

La Figure 4 propose une attitude diagnostique devant la découverte d'une anomalie à l'examen clinique.

Déclaration publique d'intérêt

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

Bibliographie

[1] Bruant-Rodier C, Dissaux C, Baratte A, Francois Fiquet C, Bodin F. The breast of the adolescent girl. Ann Chir Plast Esthet 2016; 61(5):629-39.

[2] Russo J, Russo IH. Development of the human breast. Maturitas 2004;49(1):2-15.

[3] Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM, Hughes LE, Gower-Thomas K, Evans DGR, *et al.* Aberrations of normal development and involution (ANDI): a concept of benign breast disorders based on pathogenesis. In: Hughes, Mansel & Webster's Benign Disorders and Diseases of the Breast, 3rd Edition. Elsevier; 2009, p. 41-56.

[4] Grolleau JL, Lanfrey E, Lavigne B, Chavoin JP, Costagliola M. Breast base anomalies: treatment strategy for tuberous breasts, minor deformities, and asymmetry. Plast Reconstr Surg 1999;104(7):2040-8.

[5] Touraine P, Youssef N, Alyanakian MA, Lechat X, Balleyguier C, Duflos C, *et al.* Breast Inflammatory Gigantomastia in a Context of Immune-Mediated Diseases. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(9):5287-94.

[6] Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and Management of Breast Pain. Mayo Clin Proc 2004;79(3):353-72.

[7] Mauvais-Jarvis P, Sterkers N, Kuttenn F, Beauvais J. The treatment of benign pathological conditions of the breasts with progesterone and progestogens. The results according to the type of breast condition (260 case records) (author's transl). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1978;7(3):477-84.

[8] Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. Breast Edinb Scotl 2007;16(5): 503-12.

[9] Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard J-C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study.

Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol 2006;15(6):1229-31.

[10] Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. Br J Cancer 1992;65(6):945-9.

[11] Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, Catton P, Redwood S, Hood N, *et al.* Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. Results of a case-control study. Breast Cancer Res Treat 1995;33(1):63-73.

[12] Crandall CJ, Aragaki AK, Cauley JA, McTiernan A, Manson JE, Anderson G, *et al.* Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone women's health initiative clinical trials. Breast Cancer Res Treat 2012;132(1):275-85.

[13] Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. Epidemiol Rev 1997;19(2):310-27.

[14] Foster ME, Garrahan N, Williams S. Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. J R Coll Surg Edinb 1988; 33(1):16-9.

[15] Vade A, Lafita VS, Ward KA, Lim-Dunham JE, Bova D. Role of Breast Sonography in Imaging of Adolescents with Palpable Solid Breast Masses. Am J Roentgenol 2008;191(3):659-63.

[16] Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception 2007;76(6): 418-24.

[17] Nelson ZC, Ray RM, Wu C, Stalsberg H, Porter P, Lampe JW, *et al.* Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of breast fibroadenomas in Chinese women. J Nutr 2010; 140(7):1294-301.

[18] Coriaty Nelson Z, Ray RM, Gao DL, Thomas DB. Risk factors for fibroadenoma in a cohort of female textile workers in Shanghai, China. Am J Epidemiol 2002;156(7):599-605.

[19] Duflos C, Plu-Bureau G, Thibaud E, Kuttenn F. Breast diseases in adolescents. Endocr Dev 2012;22:208-21.

[20] Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, *et al.* Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. Breast Cancer Res Treat 2015;153(2):397-405.

[21] Roux M, Plu-Bureau G. [Thèse] Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas. 2013. Available from: *http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4286_ROUX_THESE.pdf.*

[22] Park CA, David LR, Argenta LC. Breast Asymmetry: Presentation of a Giant Fibroadenoma. Breast J 2006;12(5):451-61.

[23] Grouthier V, Chakhtoura Z, Tejedor I, Golmard J-L, Touraine P. Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatose mammaire: description radiologique et facteurs influant sur son évolution. Ann Endocrinol 2016; 77(4):315-6.

[24] Sabban F, Collinet P, Lucot J-P, Boman F, Leroy J-L, Vinatier D. Phyllodes tumor of the breast: analysis of 8 patient]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005;34(3Pt1):252-6.

[25] Parker SJ. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001;77(909):428-35.

[26] Levêque J, Meunier B, Wattier E, Burtin F, Grall JY, Kerisit J. Malignant cystosarcomas phyllodes of the breast in adolescent females. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;54(3):197-203.

[27] Duflos-Cohade C, Plu-Bureau G. Sein. In: Gynécologie de l'adolescente Eds Thibaud E, Drapier-Faure E. Masson, Paris, 2005, p. 207-218.

Endométriose de l'adolescente

M. BIDET
(Paris)

Mots clés : endométriose, adolescente, dysménorrhée, diagnostic, traitement hormonal

Les dysménorrhées et autres douleurs pelviennes sont un motif fréquent de consultations chez les adolescentes et le risque d'endométriose est une préoccupation de plus en plus souvent exprimée par les patientes et leur famille. La prévalence de l'endométriose chez les adolescentes est mal connue et très variable selon les populations sélectionnées : estimée à 5 % dans la population adolescente générale [1] et à 50 % chez les jeunes filles avec dysménorrhées rebelles aux traitements.

Sans retard et sans précipitation, le rôle du gynécologue est à la fois de suspecter et de diagnostiquer cette pathologie, d'établir une prise en charge efficace, d'évaluer systématiquement et régulièrement

Hôpital Necker-enfants malades - Centre de référence de pathologies gynécologiques rares
Service d'endocrinologie-diabétologie et gynécologie pédiatrique
149 rue de Sèvres - 75015 Paris

Correspondance : maud.bidet@aphp.fr

cette prise en charge, de prescrire les examens d'imagerie pertinents et d'adresser ou réadresser au chirurgien si nécessaire, tout en essayant de prévenir les récidives [2].

Les signes cliniques évocateurs d'une endométriose chez l'adolescente sont : une dysménorrhée sévère, en particulier résistante aux traitements médicamenteux, des douleurs pelviennes chroniques, une dyspareunie, un examen douloureux chez la jeune fille sexuellement active, des signes associés digestifs, dyschésie mais aussi troubles digestifs plus larges, signes urinaires. Un antécédent familial au premier degré d'endométriose est un facteur de risque bien établi [3]. Le retentissement initial de ces symptômes sur la qualité de vie de la jeune fille est important, notamment afin d'évaluer l'efficacité des traitements mis en place. Comme chez la femme adulte, un retard diagnostique de plusieurs années est fréquent, voire plus fréquent chez l'adolescente, et 2/3 des patientes adultes atteintes d'endométriose situent le début de leurs symptômes à l'adolescence [4]. En cas de suspicion d'endométriose, une imagerie (échographie si la voie endocavitaire est possible et/ou IRM pelvienne) est prescrite. Enfin, des causes de douleurs coexistantes doivent être recherchées.

En pratique, un traitement médicamenteux est souvent prescrit en l'absence de lésions visualisées sur l'imagerie et chez les plus jeunes patientes. Le but de ce traitement est avant tout symptomatique. La contraception œstroprogestative (COP) ou un traitement progestatif, souvent prescrits en continu, peuvent être associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il n'a pas été démontré que ces traitements permettaient de diminuer l'apparition des lésions. Les analogues de la GnRH sont parfois prescrits chez les patientes plus âgées, pour une durée limitée en test thérapeutique. En postchirurgie, il semble y avoir un intérêt à prescrire chez ces jeunes filles un traitement médicamenteux pour prévenir les récidives, notamment afin d'éviter des chirurgies ovariennes itératives, qui pourraient altérer la réserve ovarienne de ces jeunes filles présentant déjà un potentiel facteur d'infertilité [5].

En conclusion, la prise en charge des jeunes filles avec endométriose, du diagnostic au suivi, reste un challenge qui repose sur peu d'études à faible niveau de preuves.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, Mäkinen JI, Perheentupa AH. Prevalence of Pain Symptoms Suggestive of Endometriosis Among Finnish Adolescent Girls (TEENMAPS Study). J Pediatr Adolesc Gynecol 2016;29:97-103

[2] Zannoni L, Forno SD, Paradisi R, Seracchioli R. Endometriosis in Adolescence: Practical Rules for an Earlier Diagnosis. Pediatr Ann 2016;45(9):e332-5.

[3] Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent Endometriosis: Report of a Series of 55 Cases With a Focus on Clinical Presentation and Long-Term Issues. J Minim Invasive Gynecol 2015;22:834-40.

[4] Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. Fertil Steril 2009;91:32-9.

[5] Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:8-16.

Préservation de la fertilité chez l'adolescente

C. Decanter
(Lille)

Mots clés : adolescence, préservation de la fertilité, congélation ovocytaire, cryopréservation de tissu ovarien

INTRODUCTION

Les techniques de préservation de la fertilité se sont développées et diversifiées ces dernières années. Les patientes peuvent désormais se voir proposer la congélation de tissu ovarien ou d'ovocytes, après stimulation ou processus de maturation *in vitro* (MIV). La préservation de la fertilité chez l'adolescente s'est d'abord développée dans le champ des pathologies malignes. L'incidence des cancers chez le sujet jeune a, en effet, augmenté ces dernières années avec, en parallèle, des taux de survie en constante augmentation [1, 2]. L'incidence et les taux de survie à 5 ans dans la tranche 15-19 ans sont, en effet, respectivement de 20/100 000 et de 80 % sur les données des registres français [1, 2].

Hôpital Jeanne de Flandre - Avenue Eugène Avinée - 59000 Lille

Correspondance : christine.decanter@chru-lille.fr

La question de la fertilité occupe désormais une place centrale dans l'évaluation de la qualité de vie après le cancer. Néanmoins, la démarche de préservation de la fertilité chez les très jeunes patientes ne doit pas méconnaître les pathologies bénignes nécessitant des traitements gonadotoxiques (maladies auto-immunes), les tumeurs ovariennes bénignes à haut potentiel de récidive et, de manière générale, l'ensemble des situations à risque de défaillance ovarienne prématurée.

I. LES TECHNIQUES

I.a. La congélation de cortex ovarien et recueil ovocytaire *ex vivo*

Le geste consiste en un prélèvement d'une partie ou de totalité d'un ovaire dont le cortex sera isolé, découpé en petits fragments qui seront congelés, puis stockés. La congélation de tissu ovarien, en France, est dans le domaine commun depuis décembre 2006, mais sa réutilisation en vue d'une greffe ultérieure reste du domaine de la recherche (programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national). En effet, le risque de réintroduction de la maladie reste important pour certaines pathologies néoplasiques telles que les leucémies [3]. De nouvelles voies de recherche sont en cours pour isoler, puis maturer *in vitro*, les follicules extraits du tissu à risque [3]. De même, lors de la procédure de congélation du tissu, peuvent être recherchés des ovocytes immatures dans le bain de préparation des fragments, mais également après ponction *ex vivo* du tissu ovarien recueilli. Ces ovocytes sont ensuite maturés *in vitro*, puis congelés par la technique de vitrification, apportant ainsi des chances supplémentaires, y compris chez les patientes pour lesquelles la greffe de tissu serait ultérieurement contre-indiquée [4]. Deux naissances sont recensées après cette technique [5, 6].

Ainsi, la congélation de tissu ovarien est recommandée dans les situations à très haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée, comme les auto- ou allogreffes de moelle osseuse. Les principales séries publiées concernant les chances de grossesse après greffe orthotopique concernent principalement les patientes pubères au moment de la procédure et rapportent des chances de grossesse d'environ 30 à 40 % [7]. Les grossesses surviennent de façon spontanée ou après fécondation *in vitro* (FIV). Quant aux chances de grossesse après maturation *ex vivo* des ovocytes, elles restent encore peu définies, la technique étant très récente [8].

I.b. La vitrification ovocytaire

I.b.1. Après stimulation ovarienne

La congélation d'ovocytes matures par la technique de vitrification n'est désormais plus considérée comme une technique expérimentale, et il est recommandé, par les sociétés savantes d'oncologie et de la reproduction, de la proposer aussi fréquemment que possible [9, 10]. En effet, il est démontré que les chances de grossesse après dévitrification ovocytaire, à tout le moins dans des populations de donneuses d'ovocytes ou de patientes suivies pour ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), sont quasi identiques à celles des ovocytes frais [11]. Dans une population atteinte de cancer, les séries concernant la réutilisation sont encore très rares ; 4 naissances ont été rapportées à ce jour [12]. De même, l'innocuité est prouvée sur de larges cohortes d'enfants nés de cette technique [13]. Celle-ci impose d'avoir un certain délai accordé par l'équipe d'oncologie, du fait d'une stimulation ovarienne d'environ 12 jours. Sa mise en place chez la patiente adolescente nécessite une discussion spécifique concernant les gestes endovaginaux (échographie, ponction transvaginale). L'absence de rapports sexuels ne constitue pas un frein, mais il est important de recueillir l'adhésion de la patiente ainsi que celle des parents, qui devront cosigner le consentement éclairé si l'enfant est mineure. Une anesthésie générale pourra être proposée au moment du recueil ovocytaire. Quelques séries rapportent des cas de stimulation ovarienne en vue de recueil ovocytaire chez des patientes de moins de 15 ans et pré-pubères avec pathologie maligne ou en cas de syndrome de Turner [14, 15].

I.b.2. Après MIV

Cette technique consiste en la ponction transvaginale d'ovocytes immatures, lesquels seront mis en culture 24 à 48 h dans des milieux spécifiques, en vue de maturation puis de vitrification. L'avantage de cette technique est de ne nécessiter aucun délai ni aucun risque lié à la stimulation. Le recueil peut avoir lieu en phase folliculaire comme en phase lutéale, les résultats en termes de taux de maturation étant identiques [16]. Malgré ces aspects séduisants, la MIV reste classée dans les techniques expérimentales : les résultats en assistance médicale à la procréation (AMP) conventionnelle sont en effet décevants, en termes de taux de grossesse, et mettent en lumière des taux de fausses-couches très élevés. Il est trop tôt pour juger des résultats sur le sous-groupe des patientes avec cancer. D'autre part, la ponction en vue de MIV est plus longue et plus traumatique, avec un risque hémorragique

et infectieux majoré, notamment chez les patientes leucémiques ou en aplasie médullaire.

I.c. Les techniques combinées

Les incertitudes quant aux résultats et risques de la congélation ovarienne et ovocytaire font parfois opter pour la combinaison des 2 techniques, quand on dispose de suffisamment de temps avant la mise en route de la chimiothérapie. Certaines équipes rapportent la réalisation d'une ovariectomie, en vue de congélation de cortex, immédiatement suivie d'une stimulation de l'ovaire controlatéral, en vue de recueil d'ovocytes matures [17]. La procédure inverse peut également s'appliquer, en respectant si possible un intervalle libre entre la ponction ovocytaire et l'ovariectomie. D'autres associent la cryoconservation ovarienne à la MIV [18].

I.d. Les techniques préventives

I.d.1. La transposition ovarienne

La transposition ovarienne reste d'actualité en cas d'irradiation incluant la zone pelvienne. Le geste ne peut être effectué qu'en l'absence de risque d'atteinte des ovaires par la maladie.

Néanmoins, s'il est bien établi que cette technique est efficace pour la préservation de la fonction endocrine, les résultats sont moins sûrs concernant la fonction reproductive. En effet, il existe souvent des conséquences vasculaires ovariennes et des altérations tubaires conséquentes au geste de transposition, qui peuvent nuire à la fertilité spontanée. Ainsi, les recommandations actuelles tendent davantage vers l'option de ne transposer qu'un seul ovaire pour la fonction endocrine et de congeler le deuxième [9, 19].

I.d.2. La désescalade thérapeutique

Les protocoles de chimiothérapie, notamment en hématologie, sont de plus en plus conçus pour limiter les dégâts sur la fonction de reproduction. Les récentes techniques de radiothérapie externe permettent de délivrer une dose élevée, mais ciblée, à la tumeur, tout en réduisant l'irradiation aux ovaires et à l'utérus.

II. EXTENSION DES INDICATIONS AUX PATHOLOGIES BÉNIGNES

Le développement des techniques de préservation dans le cadre du cancer a permis une réflexion plus vaste concernant d'autres indications, bénignes mais néanmoins à risque d'insuffisance ovarienne. Certaines maladies auto-immunes requièrent un traitement gonadotoxique pour stopper une évolution défavorable. Congélation de tissu ovarien ou congélation d'ovocytes doivent être discutés en fonction de la dose totale prévue d'agents alkylants et des éventuels risques thromboemboliques qui pourraient être induits par la stimulation ovarienne, dans un contexte déjà à risque. En cas de patiente jeune, une congélation de tissu pourra être préférée, ce d'autant que la greffe ultérieure ne posera aucun problème de rechute de la maladie.

Les tumeurs ovariennes bénignes à haut potentiel de récidive représentent des indications non négligeables de proposition de préservation. La congélation ovocytaire est la technique la plus adéquate. Une proposition systématique d'accumulation ovocytaire peut être faite, sans urgence, en cas de tumeurs bilatérales (endométriomes, kystes dermoïdes), ou dans le cas d'une tumeur unilatérale très volumineuse (supérieure à 5 cm de diamètre) [20]. L'antécédent de kystectomie ou d'ovariectomie est également un argument de poids.

Les antécédents familiaux de ménopause précoce, à la condition qu'il y ait une réserve ovarienne basse attestée chez la jeune patiente, peuvent également conduire à proposer une accumulation ovocytaire. Un à 3 cycles peuvent raisonnablement être proposés, en gardant à l'esprit qu'il n'y a aucun caractère d'urgence, et en attendant donc que la jeune patiente se sente prête psychologiquement et physiquement pour la procédure.

Il est maintenant acquis que les jeunes patientes ayant reçu des traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie pendant l'enfance sont plus à risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Ainsi se pose la question de la préservation de la fertilité par accumulation ovocytaire chez les jeunes patientes une fois guéries. Un bilan de réserve ovarienne doit être réalisé régulièrement. Si les paramètres sont altérés, par rapport à une population témoin du même âge, 1 à 3 cycles de préservation peuvent être proposés [21].

CONCLUSION

Le raisonnement concernant la préservation de la fertilité de l'adolescente ne diffère que peu de celui pour la jeune femme adulte. Néanmoins, il existe des spécificités de prise en charge, notamment pour l'adolescente impubère. Chez cette dernière, même si la congélation ovocytaire semble être réalisable, il faut certainement préférer la cryoconservation ovarienne associée à la maturation ovocytaire *ex vivo*. Pour l'adolescente pubère, les deux possibilités peuvent être discutées, même si la patiente n'a jamais eu de rapports sexuels. Pour ce qui concerne les risques d'insuffisance ovarienne prématurée, il importe surtout de repérer les cas lors de l'adolescence, d'effectuer une surveillance, pour finalement envisager, sans urgence, d'effectuer une accumulation ovocytaire lorsque la patiente se sent prête.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Desandes E, Lacour B, Clavel J. Le Réseau français des registres de cancers. Cancer in adolescents and young adults in France: Epidemiology and pathways of care. Bull Cancer 2016;103(12):957-65.

[2] Desandes E, Brugieres L, Laurence V, Berger C, Kanold J, Tron I, Clavel J, Lacour B. Survival of adolescents with cancer treated at pediatric *versus* adult oncology treatment centers in France. Pediatr Blood Cancer 2017;64(5).

[3] Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonckt A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood 2010;116(16):2908-14.

[4] Fasano G, Moffa F, Dechène J, Englert Y, Demeestere I. Vitrification of *in vitro* matured oocytes collected from antral follicles at the time of ovarian tissue cryopreservation. Reprod Biol Endocrinol 2011;9:150.

[5] Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, *et al.* First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. Hum Reprod 2014;29(2):276-8.

[6] Uzelac PS, Delaney AA, Christensen GL, Bohler HC, Nakajima ST. Live birth following *in vitro* maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. Fertil Steril 2015;104(5):1258-60.

[7] Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application.Fertil Steril 2015;104(5):1097-8.

[8] Fasano G, Dechène J, Antonacci R, Biramane J, Vannin AS, Van Langendonckt A, *et al.* Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients. Reprod Biomed Online 2017;34(6):575-82.

[9] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(19):2500-10.

[10] Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril 2013; 99(1):37-43.

[11] Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. Fertil Steril 2015;104(6):1426-34.e1-8.

[12] Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. Reprod Biomed Online 2014;29(6):722-8.

[13] Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. Fertil Steril 2014;102(4):1006-15.e4.

[14] Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-oldadolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. Fertil Steril 2010;94(2):75.

[15] Lau NM, Huang JY, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, *et al.* Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. Reprod Biomed Online 2009;18(2): 290-5.

[16] Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. Similar *in vitro* maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. Hum Reprod 2016;31(3):623-9.

[17] Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. J Ovarian Res 2014;7:80.

[18] Ben-Aharon I, Abir R, Perl G, Stein J, Gilad G, Toledano H, *et al.* Optimizing the process of fertility preservation in pediatric female cancer patients - a multidisciplinary program. BMC Cancer 2016;16:620.

[19] Jakes AD, Marec-Berard P, Phillips RS, Stark DP. Critical Review of Clinical Practice Guidelines for Fertility Preservation in Teenagers and Young Adults with Cancer. J Adolesc Young Adult Oncol 2014;3(4):144-52.

[20] Dadoun Y, Azaïs H, Keller L, d'Orazio E, Collinet P, Decanter C. Systematic proposal of fertility preservation by mature oocyte cryopreservation for recurrent benign ovarian tumors. Gynecol Obstet Fertil Senol 2017;45(6): 359-65.

[21] Decanter C. Is there any place for oocyte cryopreservation after cancer treatment? Gynecol Obstet Fertil 2013;41(9):515-7.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Deuxième partie

Ménopause

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

La contraception des femmes en périménopause

G. Amand, J. Hugon-Rodin, A. Gompel, G. Plu-Bureau *
(Paris)

Résumé

Il existe une nette diminution de la fertilité dans la période de périménopause. Néanmoins, il est nécessaire de proposer une contraception efficace aux patientes ayant une vie sexuelle active. En effet, le risque de grossesse, bien que faible, persiste pendant cette période. Le choix de la méthode contraceptive doit être adapté au souhait de la patiente après analyse des différents facteurs de risques. Les molécules permettant d'agir également sur les éventuelles pathologies, fréquentes à cette période, doivent être favorisées. Les contraceptions par progestatifs macrodosés, le DIU au cuivre ou au lévonorgestrel ainsi que les contraceptions définitives offrent un large panel contraceptif pour ces patientes. La contraception estroprogestative pourra, cependant, être discutée en cas de mauvaise tolérance des autres méthodes contraceptives et en l'absence de facteurs de risque vasculaires.

Mots clés : contraception, périménopause, risque vasculaire, progestatif

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

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

I. PÉRIMÉNOPAUSE : DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La périménopause est une période de bouleversements hormonaux précédant la ménopause. Elle résulte de l'altération de la fonction exocrine et endocrine ovarienne responsable de grandes fluctuations hormonales. Son diagnostic est avant tout clinique. Elle est évoquée devant l'association d'un raccourcissement ou d'une irrégularité des cycles accompagnée de signes cliniques d'hyper- et/ou d'hypoestrogénie.

En raison de l'importante fluctuation des taux hormonaux, il n'y a que peu d'indication à réaliser des dosages hormonaux à visée diagnostique dans ce contexte. En se basant sur la survenue des premiers troubles du cycle, l'âge médian du début de la périménopause se situe autour de 47 ans [1]. Néanmoins, il existe une grande variabilité inter-individuelle sur sa durée et son expression. En effet, la durée de la périménopause est largement influencée par l'âge de survenue, l'ethnie et l'indice de masse corporelle (IMC) des patientes. Elle peut alors osciller entre 4,37 et 8,57 ans [2].

II. DE LA PHYSIOPATHOLOGIE À LA CLINIQUE

La périménopause se compose schématiquement de deux grandes phases responsables de symptômes d'hyperestrogénie puis d'hypoestrogénie qui lorsqu'elle est définitive signe la ménopause. Ces différentes phases peuvent, cependant, être fluctuantes.

II.a. Première phase, raccourcissement des cycles

Cette première phase résulte de la diminution du capital folliculaire ovarien et de l'altération de la qualité ovocytaire. Ceci engendre une altération du recrutement et de la dominance folliculaire. La sensibilité des cellules de la granulosa à répondre à la *Follicule Stimulating Hormone* (FSH) va diminuer progressivement. Dans un premier temps une baisse de la sécrétion d'inhibine B va survenir puis dans un second temps une augmentation de libération de la FSH [3, 4].

Cliniquement, cette maturation folliculaire accélérée provoque un raccourcissement progressif des cycles principalement par réduction de

la phase folliculaire. Ce phénomène peut être responsable de la formation de kystes fonctionnels.

Secondairement, une maturation multifolliculaire et une augmentation de l'activité de l'aromatase peuvent être responsables d'une hyperestrogénie. Elle se caractérise par l'apparition de différents symptômes tels que des mastodynies, des troubles de l'humeur (irritabilité, angoisse), des troubles neurovégétatifs (troubles du transit, nausées, asthénie), des céphalées ou encore une prise de poids.

Par ailleurs, cette hyperestrogénie peut également révéler ou aggraver des pathologies mammaires et/ou utérines estrogéno-dépendantes comme une pathologie mammaire (mastopathie fibrokystique), une hyperplasie endométriale, des myomes, une adénomyose, une endométriose ou une pathologie néoplasique.

De plus, lors de cette première phase, la diminution du capital folliculaire entraîne des ovulations de moins bonne qualité, responsable de la baisse de la fertilité. Le corps jaune devient inadéquat, caractérisé par une sécrétion moindre de progestérone. Cette insuffisance lutéale va conduire secondairement à un allongement des cycles.

II.b. Seconde phase : allongement des cycles

Lors de cette seconde phase, les cycles deviennent de plus en plus irréguliers. En effet, les follicules deviennent progressivement résistants à la FSH, ne permettant pas une maturation folliculaire complète à chaque cycle. De façon aléatoire, une maturation folliculaire aura lieu avec éventuellement une ovulation. Ces cycles deviendront de plus en plus rares. Une alternance de phases d'hyperestrogénie et d'hypoestrogénie peut survenir puis une hypoestrogénie complète traduisant la phase de ménopause. Elle pourra se traduire cliniquement par un syndrome climatérique : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, troubles de l'humeur et du sommeil, baisse de la libido, sécheresse vaginale, etc.

III. LES ENJEUX DE LA CONTRACEPTION

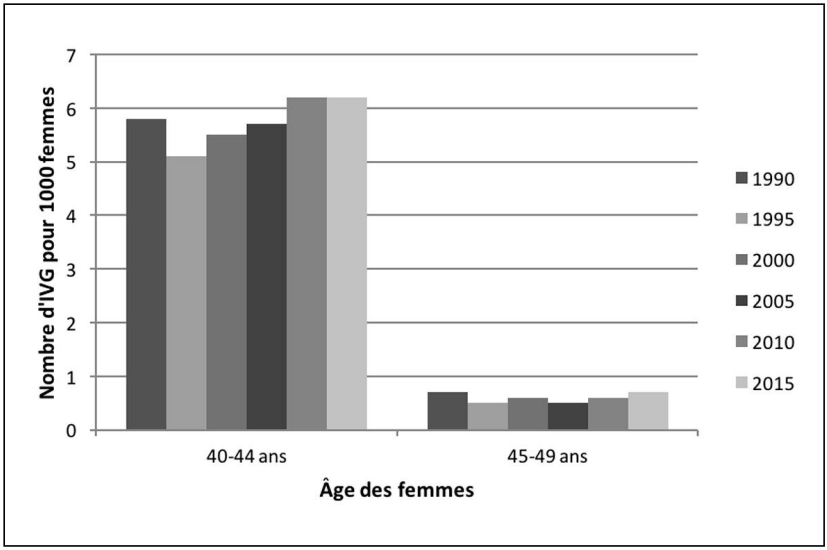
III.a. Fertilité et périménopause

Une accélération de la perte du capital folliculaire débute dès 35 ans, conduisant à une baisse de la fertilité [5].

La probabilité pour une femme d'obtenir une grossesse spontanée aboutissant à une naissance vivante après 12 mois de rapports réguliers est de 75 % à 30 ans, 44 % à 40 ans et 15 % après 45 ans [5, 6]. Il est donc souhaitable de proposer une contraception aux patientes ayant une vie sexuelle active pour limiter les grossesses non désirées.

En effet, pour la tranche d'âge de 40 à 49 ans, le recours à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) en France, en 2015, était de 6,9 ‰ dont 6,2 ‰ pour la tranche d'âge 40-44 ans [7]. Ce taux reste relativement stable depuis quelques années mais demeure supérieur à celui des années 1990 à 2000 (Figure 1).

Figure 1 - Évolution du recours à l'IVG en France entre 1990 et 2015 chez les femmes âgées de plus de 40 ans (source DRESS)



Par ailleurs, les grossesses après 40 ans sont associées à une plus grande morbidité. Les principales complications sont les fausses

couches précoces passant de 10 % à l'âge de 20 ans à 50 % entre 40 et 44 ans et plus de 90 % après 45 ans [8]. Ces grossesses sont également plus fréquemment associées à des complications obstétricales telles que la prééclampsie, le diabète gestationnel, la prématurité ou le retard de croissance intra-utérin.

III.b. Risque vasculaire

La recherche de facteurs de risque vasculaire est l'un des éléments clés de l'interrogatoire avant la prescription d'une contraception (Tableau I).

Tableau I - Facteurs de risque vasculaire

Facteurs de risque vasculaires (FDCV)
• Âge > 35 ans
• Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire chez un parent au 1er degré < 55 ans (sexe masculin) et < 65 ans (sexe féminin)
• Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans
• HTA ou traitement antihypertenseur
• Diabète traité ou non
• Dyslipidémie
• Obésité
• Migraine simple ou avec aura

La pathologie thrombotique constitue le principal effet délétère des contraceptions hormonales combinées (CHC). La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est plus fréquente que la pathologie artérielle. Néanmoins, Il s'agit de pathologies rares puisque l'incidence de MVTE est de 1 à 3 pour 1 000 femmes dans les pays occidentaux [9].

Les CHC augmentent le risque de MVTE par 3 à 6 par rapport aux femmes non utilisatrices [10, 11]. Ce risque dépend du type de CHC utilisée, de la durée d'utilisation de la CHC mais également des facteurs de risque thrombotiques associés. Les CHC sont contre-indiquées en présence d'un antécédent personnel de MVTE ou artériel.

La contraception progestative seule, à l'exception de la contraception injectable par acétate de médroxyprogestérone (DMPA), n'est pas associée à une augmentation du risque de MVTE quelle que soit la voie d'administration, ces contraceptions ne modifiant pas les marqueurs de la coagulation liés au risque thrombotique [2, 13]. Les contraceptions progestatives, à l'exception du DMPA, sont autorisées en présence d'un

antécédent de MVTE. Les contraceptions micro-progestatives sont autorisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) après un accident artériel même s'il n'existe que peu d'études ayant évalué leur innocuité [14]. Les thérapeutiques macroprogestatives à doses antigonadotropes n'ont pas été évaluées.

L'incidence de ces événements veineux ou artériel augmente avec l'âge ce qui impose d'adapter les méthodes contraceptives après 35-40 ans [15]. En période de périménopause, l'âge de la patiente constitue à lui seul un premier facteur de risque vasculaire. La présence d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle, d'un surpoids ou d'un tabagisme limite souvent le choix du contraceptif et contre-indiquera d'emblée dans cette tranche d'âge les CHC [11, 16, 17].

III.c. Pathologies mammaires

Le déséquilibre hormonal en faveur de l'hyperestrogénie lors de la périménopause peut être à l'origine de pathologies mammaires le plus souvent bénignes affectant environ 50 % des femmes. Les mastodynies, liées ou non à des mastopathies telles que la mastopathie fibro-kystique, constituent les principales pathologies mammaires. La progestérone micronisée et les progestatifs permettent de diminuer l'activité mitotique de l'épithélium galactophorique normal [18]. Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques ont montré que les mastodynies intenses ou durant plus de 3 ans étaient associées à une augmentation du risque de cancer du sein [19, 20]. Chez ses patientes symptomatiques, l'utilisation de progestatifs à doses anti-gonadotropes permet principalement de soulager les douleurs mammaires mais pourrait potentiellement également diminuer le risque de survenue de cancer du sein par le biais de l'hypoestrogénie induite [21]. Ainsi, la présence de symptômes mammaires, de pathologies mammaires bénignes tout comme celle de facteurs de risques vasculaires guidera le choix de la méthode contraceptive.

III.d. Pathologies utérines et ovariennes

Les modifications hormonales lors de la périménopause peuvent également être à l'origine de l'apparition de pathologies utérines comme les hyperplasies ou les polypes endométriaux. Elles peuvent être responsables de ménométrorragies [22]. De même, la symptomatologie utérine liée à la présence de myomes, d'adénomyose ou d'endométriose peut être plus marquée lors de cette période.

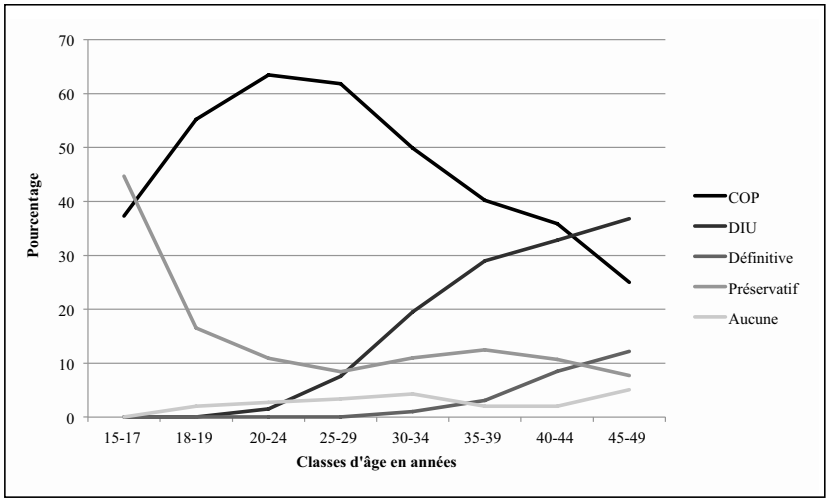
Par ailleurs, dans ce contexte de possible spanioménorrhée secondaire, témoin du dysfonctionnement ovarien, des ménorragies et kystes fonctionnels peuvent survenir.

L'ensemble de ces pathologies doit être dans un premier temps documenté. Un traitement chirurgical sera à privilégier en cas de polypes muqueux ou de myomes. En revanche, un traitement hormonal pourra se discuter devant une hyperplasie ou une adénomyose. L'existence de ces pathologies guidera également le choix du contraceptif [23].

IV. QUELLE CONTRACEPTION APRÈS 40 ANS ?

Une étude portant sur la répartition des différentes méthodes contraceptives en France en fonction de l'âge a été conduite récemment par l'équipe de N. Bajos [24]. Cette étude montre que la contraception la plus utilisée en France après 40 ans est le dispositif intra-utérin (DIU) avec près de 37 % d'utilisatrices dans cette tranche d'âge. De même, le recours à une contraception définitive s'observe le plus fréquemment lors de cette période. Enfin, uniquement 5 % des femmes n'utilisent pas de méthode contraceptive après 45 ans (Figure 2).

Figure 2 - Méthodes contraceptives utilisées en France selon l'âge des femmes, adapté de [25]



IV.a. Contraceptions hormonales

IV.a.1. Contraception estroprogestative

L'ensemble des contraceptions estroprogestatives quelle que soit leur voie d'administration sont le plus souvent contre-indiquées après 40 ans. En effet, leur utilisation augmente le risque de survenue d'accidents vasculaires [16, 17]. Cependant, ce type de contraception peut être discuté chez les patientes ne tolérant pas d'autres méthodes contraceptives, en l'absence de facteurs de risques cardio-vasculaires et avec un suivi clinique et biologique régulier [25].

IV.a.2. Contraception progestative

L'utilisation de progestatifs à doses antigonadotropes est un traitement de choix lors de la périménopause. Ces molécules, notamment les dérivés prégnanes, ont une efficacité contraceptive (hors autorisation de mise sur le marché) mais également une action sur les signes cliniques liés au dérèglement hormonal par leurs propriétés antigonadotropes. De plus, elles ne semblent pas modifier le profil métabolique ni les facteurs de coagulation [12]. Les dérivés norprégnanes seront à privilégier en cas de mastopathies bénignes.

Les microprogestatifs par voie orale ou par voie sous-cutanée ne sont pas à privilégier chez les femmes en périménopause en raison de leur faible pouvoir antigonadotrope à l'origine d'une mauvaise tolérance gynécologique et mammaire.

En revanche, le DIU au lévonorgestrel trouve sa place dans le choix contraceptif pour son efficacité sur les ménométrorragies liées à une pathologie utérine bénigne qu'il sera nécessaire de documenter avant l'instauration de la contraception [26]. Il s'agit de la méthode contraceptive à privilégier chez les patientes présentant une adénomyose [27, 28].

La contraception par injection d'acétate de médroxyprogestérone n'est pas recommandée après 40 ans en raison de l'augmentation du risque thromboembolique veineux liée à son utilisation [12-29].

IV.b. Contraceptions non hormonales

Le DIU au cuivre est l'une des contraceptions les plus utilisées dans cette tranche d'âge [25]. Néanmoins il ne permet pas d'avoir une action sur les symptômes liés au dérèglement hormonal. De plus, il peut être responsable d'une majoration des ménorragies déjà fréquemment rencontrées lors de cette période. En revanche, il reste la

contraception idéale des patientes ayant une contre-indication ou qui ne souhaitent pas utiliser de contraception hormonale.

Les méthodes de contraceptions définitives représentent une alternative chez les femmes de plus de 40 ans n'ayant plus de désir de grossesse. La contraception masculine peut également y trouver sa place mais reste encore peu utilisée en France.

Une contraception locale par préservatif, diaphragme ou spermicides peut tout à fait être envisagée dans cette tranche d'âge du fait d'une fertilité diminuée et notamment chez les femmes ayant une vie sexuelle irrégulière.

EN PRATIQUE

Le Tableau II résume les recommandations des différentes sociétés savantes en reprenant les définitions des catégories de recommandations de l'OMS. Enfin l'algorithme (Figure 3) propose une conduite à tenir des contraceptions à proposer en fonction des différents symptômes cliniques de chaque femme.

Tableau II - Recommandations internationales d'utilisation de la contraception après 40 ans [14, 30-32]

	OMS 2015		**HAS 2013-2015**		**CDC 2016**		**UK 2016**
	40-45 ans	> 45 ans	40-45 ans	> 45 ans	40-45 ans	> 45 ans	> 40 ans
Contraception œstroprogestative	2	2	/	/	2	2	2
Contraception progestative orale	1	1	/	/	1	1	1
Implant progestatif	1	2	/	/	1	2	1
DIU au lévonorgestrel	1	1	/	/	1	1	1
DIU au cuivre	1	1	1	/	1	1	1

/ : Non renseigné ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; HAS : Haute Autorité de santé ; CDC : *control disease center*

Définition des recommandations :

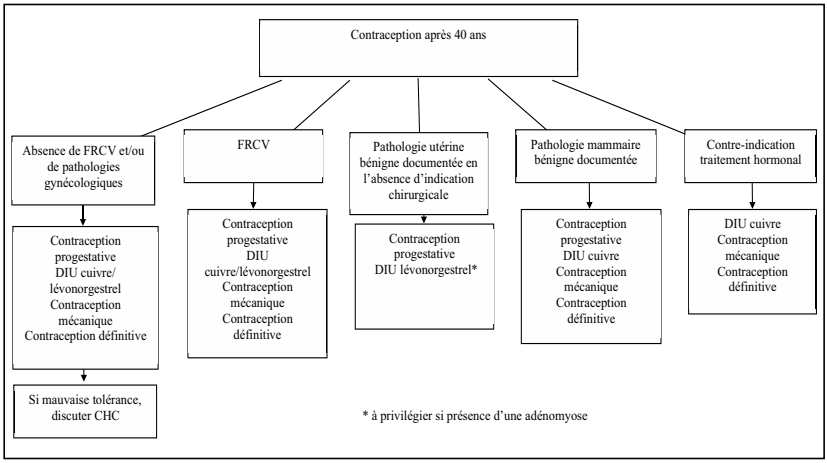
1. État où l'utilisation de la méthode contraceptive n'appelle aucune restriction.

2. État où les avantages de la méthode contraceptive l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés.

3. État où les risques théoriques ou avérés l'emportent généralement sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode.

4. État équivalent à un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de la méthode contraceptive.

Figure 3 - Algorithme des différentes contraceptions envisagées en fonction de la symptomatologie clinique



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

Bibliographie

[1] McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992;14:103-15.

[2] Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, *et al.* Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. Menopause N Y N 2017;24:142-9.

[3] Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition-an analysis of FSH, œstradiol and inhibin. Eur J Endocrinol 1994; 130:38-42.

[4] Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Horm Res 2002;57:257-75.

[5] Catteau-Jonard S, Roux M, Dumont A, Delesalle A-S, Robin G, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone concentrations and parity in fertile women: the model of oocyte donors. Reprod Biomed Online 2017;34:541-5.

[6] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum Reprod Oxf Engl 2004;19:1548-53.

[7] Ministère des Affaires sociales et de la santé. IVG : état des lieux et perspectives d'évolution du système d'information. Rapport juillet 2016.

[8] Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000;320:1708-12.

[9] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657-60.

[10] Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:25-34.

[11] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:5298.

[12] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S, Kirzin J-M, Aiach M, Ochat N, *et al.* Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. J Thromb Haemost 2004;2:1594-600.

[13] Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. Contraception 2016;94:678-700.

[14] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraception use (5th edition). Geneva : WHO Press 2015.

[15] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:d6423.

[16] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.

[17] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of œstrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.

[18] Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:1174-80.

[19] Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, Catton P, Redwood S, Hood N, *et al.* Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. Results of a case-control study. Breast Cancer Res Treat 1995;33:63-73.

[20] Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard J-C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2006;15: 1229-31.

[21] Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use

and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Br J Cancer 1994;70:270-7.

[22] Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases. J-Life Health 2013;4:216-20.

[23] Rezk M, Masood A, Dawood R. Perimenopausal bleeding: Patterns, pathology, response to progestins and clinical outcome. J Obstet Gynaecol 2015;35:517-21.

[24] Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et l'équipe de l'enquête FECOND. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? Population et Sociétés 2012.

[25] Mendoza N, Soto E, Sánchez-Borrego R. Do women aged over 40 need different counseling on combined hormonal contraception? Maturitas 2016;87:79-83.

[26] Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1991;164:879-83.

[27] Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22:275-306.

[28] Pelage L, Fenomanana S, Brun J-L, Levaillant J-M, Fernandez H. [Treatment of adenomyosis (excluding pregnancy project)]. Gynecol Obstet Fertil 2015;43:404-11.

[21] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:2297-300.

[29] Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016;65(3):1-103.

[30] Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Statement. Venous thromboembolism and hormonal contraception [Internet]. 2014. Available from: *http://www.fsrh.org/pdfs/FSRHstatementVTEandhormonalcontraception.pdf.*

[31] Haute Autorité de santé. Contraception chez l'homme et la femme [Internet]. 2013. Available from: *http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/contraception_fiches_memo_rapport_delaboration.pdf.*

Métrorragie de la périménopause

L. BOUBLI
(Marseille)

Mots clés : préménopause, métrorragie, endomètre, utérus, cancer

La périménopause [1] est une **étape** obligatoire de la vie génitale de toute femme **qui encadre la ménopause**. Elle comprend deux périodes :

– **la première précède l'arrêt des règles**. Des signes cliniques évocateurs d'une ménopause proche peuvent apparaître (modifications des cycles, bouffées de chaleur, etc.) ;

– **la deuxième est l'année qui suit les dernières règles**.

La ménopause est confirmée si les règles ne sont pas venues pendant 12 mois consécutifs et si la femme est à l'âge habituel de la ménopause (autour de 50 ans).

La date de la ménopause est donc connue *a posteriori*.

L'âge moyen d'entrée dans la périménopause est de **47,5 ans**. Mais, en fait, cet âge d'entrée est excessivement variable d'une femme à l'autre.

Hôpital Nord - Chemin des Bourrely - 13015 Marseille

Correspondance : leon.boubli@ap-hm.fr

La durée moyenne de la périménopause est de 3 à 4 ans.

La ménopause survient donc le plus souvent entre 48 et 52 ans.

À cette période, les phénomènes hémorragiques peuvent être liés à une pathologie fonctionnelle résultant d'un déficit lutéal mais aussi en rapport avec des anomalies organiques et l'augmentation de l'incidence des cancers.

Des recommandations ont été proposées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2008 [2] et sont toujours valides.

Elles seront complétées en fonction des nouvelles données épidémiologiques, diagnostiques ou thérapeutiques.

1. Utérus chez les patientes asymptomatiques

Il a été étudié sur une série de patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie dans le cadre du traitement d'un prolapsus [3].

En préménopause, l'endomètre est de type prolifératif dans 50 % des cas, sécrétoire dans 25 %, atrophique dans 20 %.

On peut noter aussi 5 % d'hyperplasie simple, 10 % de polypes, 15 % de métaplasie tubaire, 15 % d'adénomyose et 20 % de fibromes.

2. Patientes présentant des métrorragies

Chez les patientes présentant des métrorragies, l'incidence des pathologies endomètriales sévères, même si elle est faible, est significativement plus importante que dans les périodes précédentes (hyperplasie atypique 0,7 %, cancer 0,5 %, $p < 0{,}00001$)[4].

3. Fibromes utérins

Le degré de pénétration dans la cavité utérine est plus important que la taille dans la détermination des phénomènes hémorragiques [5].

L'évaluation topographique par hystéroscopie a une plus grande corrélation avec les paramètres biologiques d'anémie que l'évaluation échographique [6].

4. Polypes

Le taux de détection par prélèvement à la pipelle est insuffisant (53,7 %) et moins important qu'après la ménopause (72,7 %) [7].

5. Pathologie endométriale sévère

La pathologie endométriale sévère (hyperplasie complexe et cancer) en préménopause a comme déterminants les plus importants l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 30 ; IC 95 % = 1,36-11,74), la nulliparité (3,04 ; 1,4-6,64) et l'anémie (2,23 ; 1,14-4,35) [8].

Par contre, l'âge et le diabète ne sont pas des facteurs significatifs.

Il y aurait un lien direct entre l'IMC et le risque de cancer de l'endomètre : > 25 = 3,85 (2,53-5,84) ; ≥ 30 = 5,25 (4-6-9) ; ≥ 40 = 19,79 (11,18-35,03) [9].

6. Adénomyose

L'adénomyose peut être associée à l'endométriose [10].

La corrélation est significative, en analyse multivariée avec l'âge, l'importance de la dysménorrhée, l'endométriose profonde et la parité.

7. Col utérin

Le col utérin voit à cette période une augmentation d'incidence mais aussi de la mortalité par atteinte néoplasique [11].

8. Prise en charge

La prise en charge a été définie dans la recommandation de 2008 [2].

8.a. L'interrogatoire

Les notions de pathologie utérine connue, de métrorragies provoquées, de facteurs de risque d'hypothyroïdie et d'antécédents personnels ou familiaux de trouble de l'hémostase doivent être recherchées (grade B).

Il faut également rechercher un oubli de contraception, des interactions médicamenteuses et le tabagisme (NP2).

8.b. L'examen clinique

Il doit évaluer complètement l'appareil génital et bien sûr l'état du col.

La palpation thyroïdienne est recommandée.

Le frottis est réalisé mais ne suffit pas s'il s'agit de métrorragies provoquées.

L'adoption du système Bethesda conduit à une augmentation d'incidence des anomalies endométriales bénignes [12].

La signification pathologique est moindre en périménopause qu'après la ménopause confirmée.

8.b.1. Signes d'anémie

Il faut également rechercher les signes d'anémie [2].

Les ménorragies sont la cause la plus fréquente d'anémie par carence martiale chez les femmes non ménopausées (NP2). La réalisation d'une numération globulaire + plaquettes à la recherche d'une anémie est recommandée en première intention (grade B).

8.b.2. Les autres explorations biologiques [2]

Selon le contexte, la recherche d'une grossesse par un dosage d'hCG doit facilement être réalisée (grade C), en particulier devant l'apparition récente des hémorragies ou devant la coexistence de douleurs pelviennes. Un bilan hormonal n'a pas à être prescrit dans le cadre des ménorragies en dehors d'anomalies du cycle (irrégularité) ou de facteurs de risque d'hypothyroïdie (grade B).

En cas et fibrome (et en association avec l'IRM), le dosage de LDH et de l'isoenzyme 3 peut aider à éliminer une pathologie sarcomateuse [13].

8.c. L'imagerie [2]

8.c.1. Échographie pelvienne

L'échographie pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale est recommandée en première intention pour le diagnostic étiologique des MMT (grade A). Le Doppler apporte des informations complémentaires pour caractériser les anomalies endométriales et myométriales (grade B).

L'IRM n'est pas recommandée en première intention pour le diagnostic étiologique (grade A). L'IRM peut être proposée en deuxième intention en cas d'utérus polymyomateux volumineux, pour réaliser la cartographie des fibromes, ou en cas de suspicion d'une adénomyose associée (grade B).

8.c.2. Explorations endocavitaires

L'hystéroscopie ou l'hystérosonographie peuvent être proposées en deuxième intention devant une anomalie endocavitaire suspectée à l'échographie, ou en

l'absence d'anomalie endocavitaire sur l'échographie initiale, en cas d'échec du traitement médical, après 3 à 6 mois (grade B). L'hystéroscopie est toutefois indiquée préférentiellement à l'hystérosonographie en cas de facteur de risque de cancer de l'endomètre (associée à une biopsie dirigée) (grade B).

La biopsie d'endomètre : une biopsie d'endomètre doit être réalisée en cas de facteur de risque de cancer de l'endomètre et chez toute patiente après 45 ans (grade C).

8.d. Le traitement

8.d.1. En cas de désir de grossesse potentiel [2]

Dans les hémorragies idiopathiques, le traitement de première intention est médical, avec la hiérarchie d'efficacité suivante : DIU au lévonorgestrel (grade A), acide tranexamique (grade A), contraceptifs oraux œstroprogestatifs (grade B) ou progestatifs de synthèse 21 j/mois (grade B), AINS (grade B).

- Le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel en termes économiques, [14] au moins aux États-Unis dans la perspective d'une alternative à l'hystérectomie est un dispositif plus rentable que les traitements endo-utérins, hystéroscopiques ou non.
- L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique, sans augmentation du risque thrombo-embolique à doses de 2 à 4,5 g/jour pour une durée de 3 à 5 jours. Son efficacité est significativement supérieure à celle du placebo et des progestatifs de synthèse administrés durant la phase lutéale (NP2) [15, 16].

En cas de contre-indication aux traitements hormonaux ou de désir de grossesse immédiat [2], l'acide tranexamique est indiqué (grade A).Un traitement martial doit être associé en cas d'anémie ferriprive (grade A).

Les possibilités chirurgicales sont limitées dans un tel contexte.

Le curetage est le seul traitement chirurgical qui peut être proposé ; son efficacité est aléatoire et temporaire (accord professionnel).

Hyperplasie atypique de l'endomètre : curetage biopsique associé à un traitement médical pour 6 mois (progestatifs per os (grade B), analogues de la GnRH (grade C), DIU au lévonorgestrel (grade C)), avec contrôle histologique de l'endomètre à la fin des 6 mois de traitement.

Polypes de l'endomètre : résection hystéroscopique (grade C),

Myomes utérins : un traitement médical peut être utilisé initialement pour réduire les saignements, corriger l'anémie (grade B) et diminuer le volume du fibrome, pour le traitement de fond ».

Le traitement le plus classique était représenté par les agonistes de la LHRH pendant une période de 3 mois ; d'autres traitements sont maintenant à disposition : SPRM, ulipristal acétate trimestriel en préopératoire.

Les résultats d'une étude randomisée (contre agonistes de la GnRH) ont confirmé l'efficacité de l'acétate d'ulipristal dans le traitement de myomes symptomatiques. Dans cette étude, le contrôle du saignement utérin était significativement plus précoce chez les patientes traitées par acétate d'ulipristal [17].

Une autre option peut consister en des traitements séquentiels de 3 mois entrecoupés d'arrêt également de 3 mois.

Des changements endométriaux peuvent accompagner les traitements prolongés (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial changes* (PAEC)).

Les antagonistes de la LHRH ont également été proposés : un produit administré par voie orale (Elagolix) [18] semble efficace sur les hémorragies, éventuellement associé à une add-back thérapie.

En cas de myome(s) intracavitaire(s), la solution chirurgicale doit être privilégiée en première intention (grade B) : résection hystéroscopique en première intention pour les myomes de types 0, 1 (grade B) et 2 (grade C), de moins de 4 cm.

En cas de myome(s) interstitiel(s) et/ou sous-séreux : la prise en charge initiale est médicale (grade C).

Adénomyose : le traitement comprend analogues de la GnRH et add-back thérapie ou DIU au lévonorgestrel pendant 6 mois (grade C).

Malformation artério-veineuse : l'embolisation des artères utérines est devenue le traitement de référence des MAV ; elle n'est pas délétère sur la fonction ovarienne et préserve la fertilité (grade B).

8.d.2. En l'absence de désir de grossesse

En l'absence de désir de grossesse, le traitement chirurgical conservateur présente une efficacité à long terme supérieure à celle du traitement médical per os (NP1).

La réalisation d'une hystérectomie d'emblée n'est pas recommandée dans un tel contexte (grade B).

Les orientations thérapeutiques (2) en fonction des pathologies sont les suivantes :

Hyperplasie atypique de l'endomètre : en raison du risque d'évolution vers le cancer de l'endomètre, proposer un traitement chirurgical radical (hystérectomie) (grade C).

Myomes utérins : un traitement médical peut être proposé en première intention pour réduire les saignements, corriger l'anémie, préparer une intervention chirurgicale (grade B), ou attendre la disparition spontanée des symptômes à la ménopause (grade C).

Le DIU au lévonorgestrel, [19] chez des patientes porteuses de fibromes utérins : l'efficacité est réelle pour la réduction des hémorragies et les paramètres biologiques (hémoglobine, ferritine, hématocrite). Les effets secondaires sont représentés par des kystes ovariens et l'expulsion du DIU est en rapport avec la taille des fibromes (3 cm) et non avec la localisation. La réduction des phénomènes hémorragiques apparaît progressivement.

L'embolisation artérielle peut être proposée comme traitement de 2e ligne (grade A), en alternative à la chirurgie [2].

Chez les patientes porteuses de fibromes avec des résultats immédiats supérieurs à ceux de l'hystérectomie mais les différences s'estompent à moyen et long terme avec une plus forte incidence des réinterventions [20].

L'hystérectomie est le traitement le plus efficace des fibromes, ou en cas de refus, myomectomie.

Adénomyose : le traitement de première intention repose sur les analogues de la GnRH ou le DIU au lévonorgestrel (grade C), la résection ou destruction de l'endomètre (si adénomyose superficielle) (grade C). En cas d'échec ou de refus : hystérectomie.

Conclusion

Les métrorragies sont assez fréquentes chez les patientes en périménopause.

Leur prise en charge vise à préciser le diagnostic étiologique.

En effet, il s'agit d'une période qui voit la conjonction de plusieurs éléments : les anomalies de sécrétion ovarienne et l'apparition de pathologies organiques potentiellement néoplasiques ou à risque.

Le traitement doit tenir compte de cette approche car une grande partie des pathologies va disparaître spontanément dès la ménopause confirmée et si les traitements conservateurs sont en augmentation, un traitement radical peut se révéler nécessaire.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] GEMVI, Groupe d'Étude sur la Ménopause et le Vieillissement hormonal. *www;gemvi.org*

[2] Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge des ménométrorragies en préménopause. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, 2008.

[3] Mingels MJ, Geels YP, Pijnenborg JM, van der Wurff AA, van Tilborg AA, van Ham MA, *et al.* Histopathologic assessment of the entire endometrium in asymptomatic women. Hum Pathol 2013;44(10):2293-301.

[4] Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;148(1):86-9.

[5] Lasmar RB, Lasmar BP. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017;40:82-8.

[6] Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. Am J Obstet Gynecol2014;210:38.e1-7.

[7] Seto MT, Ip PP, Ngu SF, Cheung AN, Pun TC. Positive predictive value of endometrial polyps in Pipelle aspiration sampling: a histopathological study of 195 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:12-5.

[8] Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2016;215(5):598.e1-8.

[9] Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancerin pre-menopausal women: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 2016;214(6):689.e1-17

[10] Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, *et al.* Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;181:289-93.

[11] Institut national du cancer (INCa). La situation du cancer en France en 2012. Collection Etats des lieux & connaissances. Novembre 2012

[12] Aslan DL, Crapanzano JP, Harshan M, Erroll M, Vakil B, Pirog EC. The Bethesda System 2001 recommendation for reporting of benign appearing endometrial cells in Pap tests of women age 40 years and olderleads to unwarranted surveillance when followed without clinical qualifier. Gynecol Oncol 2007;107(1):86-93.

[13] Goto A Takeuchi S, Sugilmura K, Maruo T. Usefulnessof Gd-DTPA contrast enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosacrom from degenerated leiomyoma of the uterus Int J Gynecol Cancer 2002;12:354-61

[14] Spencer JC, Louie M, Moulder JK, Ellis V, Schiff LD, Toubia T, *et al.* Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. Am J Obstet Gynecol 2017; *in press.*

[15] Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Int J Technol Assess Health Care 1995;11(3):456-71.

[16] Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative studyof tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(5): 401-6.

[17] Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, BouchardP, Lemieszczuk B, Baro F, *et al.* Ulipristal acetate versus leuprolide acetatefor uterine fibroids. N Engl J Med 2012;366:421-32.

[18] Archer DF, Stewart EA, Jain RI, Feldman RA, Lukes AS, North JD, *et al.* Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. Fertil Steril 2017;108(1):152-60.e4.

[19] Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, Zhu X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: A systematic review. Steroids 2014;86:69-78.

[20] van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:317.e1-18.

Le syndrome climatérique de la périménopause

G. André
(Strasbourg)

Résumé

Le syndrome vasomoteur avec bouffées de chaleur et sueurs nocturnes fait partie des symptômes précoces de la ménopause. À plus long terme, cette ménopause favorise les affections chroniques que sont les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le déclin cognitif. Jusqu'à présent, aucun lien n'était clairement établi entre ces troubles vasomoteurs précoces et ces affections dégénératives tardives, qui semblaient indépendants l'un de l'autre. Les idées sont en train d'évoluer et il y a maintenant des éléments forts pour penser que le syndrome vasomoteur pourrait être un marqueur biologique de ces affections dégénératives. Il y aurait là un double intérêt à traiter les femmes symptomatiques en début de ménopause, s'occuper de leur qualité de vie et prévenir les affections dégénératives.

Mots clés : syndrome vasomoteur, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, affections cardiovasculaires, déclin cognitif, ostéoporose, THM

15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

Correspondance : gabriel.andre2@wanadoo.fr

INTRODUCTION

L'espérance de vie des femmes âgées aujourd'hui de 50 ans, est de 90 ans. Elles vont donc vivre près de 40 ans sans le bénéfice de leurs ovaires. L'arrêt de la sécrétion estrogénique s'accompagne chez la plupart des femmes d'un syndrome vasomoteur (SVM) désagréable, associant bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. Ces symptômes peuvent survenir avant la ménopause et leur cinétique est très variable. Les phénomènes neuro-endocriniens à l'origine de ce syndrome sont encore mal connus, mais commencent à être décryptés. Plus tardivement, et favorisées par la ménopause, apparaissent des affections chroniques, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le déclin cognitif. On a longtemps pensé que symptômes vasomoteurs et maladies chroniques survenaient indépendamment l'un de l'autre. Il apparaît maintenant que les symptômes vasomoteurs peuvent être considérés comme des précurseurs ou des marqueurs de ces maladies chroniques qu'ils favorisent. Nous passons en revue les études cliniques actuellement disponibles qui permettent de le penser.

I. QU'EST-CE QUE LE SYNDROME VASOMOTEUR DE LA PÉRIMÉNOPAUSE ?

Parce qu'il n'entraîne pas, a priori, de conséquences graves, le SVM de la ménopause n'a jamais, jusqu'à ces dernières années, vraiment attiré l'attention. Les symptômes vasomoteurs recouvrent les bouffées de chaleur (avec ou sans sueurs) et les sueurs nocturnes dont la signification et les conséquences, nous le verrons, sont un peu différentes. Le cerveau est à l'origine de ces troubles. Nous avons maintenant la possibilité d'évaluer les hormones, le fonctionnement cérébral, et la vascularisation périphérique. Il y aurait alors grand intérêt à tout faire pour comprendre le mécanisme de ces bouffées de chaleur. Même si les estrogènes sont le meilleur traitement [1], la réticence à prescription, suite à la WHI (*Women's Health Initiative*), ou une contre-indication, comme par exemple le cancer du sein, conduisent à rechercher des alternatives thérapeutiques efficaces ; mais, pour cela, il faudrait en comprendre la cause et connaître la séquence des événements. Même si nous avons aujourd'hui décrypté des facteurs neuroendocriniens impliqués dans le SVM, ce phénomène est

complexe et demeure encore une énigme de la ménopause. Différents traitements ont été décrits et évalués [1], ce n'est pas l'objet de notre propos et nous n'en parlerons pas.

Les bouffées de chaleur commencent dès avant la ménopause et surviennent alors souvent pendant les règles. Elles deviennent plus gênantes durant la transition ménopausique et encore plus après la ménopause. Une ménopause induite par une ovariectomie entraîne une chute brutale des estrogènes et s'accompagne, le plus souvent, de symptômes plus sévères [2]. De même, les femmes avec un cancer du sein ont souvent des bouffées de chaleur invalidantes accompagnées de troubles du sommeil et une réduction de la qualité de vie consécutive à la perte rapide de la fonction ovarienne suite à une chimiothérapie [3]. Les bouffées de chaleur peuvent survenir à tout moment au cours du nycthémère ; elles peuvent être spontanées ou favorisées par un certain nombre de situations : une contrariété, un stress, une modification de la température ambiante, l'alcool, le café ou une boisson chaude. Cette sensation soudaine de chaleur démarre généralement à la partie supérieure du corps et s'étend vers le haut ou vers le bas. La durée des bouffées de chaleur perçues va de quelques secondes à 60 minutes, mais la moyenne est autour de trois ou quatre minutes [4]. La persistance, généralement admise pour les bouffées de chaleur gênantes, était d'environ 5 ans [5]. Cependant, une large étude anglaise [6] et l'étude SWAN [7] (*Study of Women's Health Across the Nation*) ont montré que les bouffées de chaleur peuvent se poursuivre pendant un temps plus long que ce qui était généralement admis, avec une durée moyenne de 7,4 ans. Les symptômes, lorsqu'ils débutent avant la ménopause, ont une durée encore plus longue (en moyenne 11,8 ans), mais lorsqu'ils ne commencent qu'après le début de la ménopause, leur durée est plus courte (en moyenne 3,4 ans). Une autre étude nord-américaine a trouvé que, 10 ans après la ménopause, un tiers des femmes continue à se plaindre de bouffées de chaleur modérées ou sévères [8] et certaines femmes se plaignent encore de bouffées de chaleur, même plus de 20 ans après le début de la ménopause. Si 70 % des femmes se plaignent d'un SVM, seules 30 % d'entre elles le considèrent comme gênant. Les femmes demandent de l'aide lorsque le SVM leur pose problème et diminue leur qualité de vie [9, 10]. Il en résulte que c'est l'évaluation de ces bouffées de chaleur gênantes qui est maintenant de plus en plus utilisée dans les études cliniques ; les études prenant en compte la totalité des bouffées de chaleur aboutissent à des conclusions bien différentes [11]. Ceci est particulièrement important pour les études d'intervention non hormonale ou non médicale, pour lesquelles la prise en compte de la gêne devrait être la règle [12].

L'augmentation de la température cutanée (c'est au niveau des doigts et des orteils [13] qu'elle est la plus importante) résulte d'une vasodilatation périphérique brutale, comme les études plethysmographiques [4] ont pu le montrer. Cette augmentation du flux sanguin précède la sensation subjective de bouffées de chaleur d'environ une minute et persiste plusieurs minutes après leur disparition en diminuant progressivement. Certaines femmes se plaignent de palpitations avant ou durant la bouffée, mais aucune variation du rythme cardiaque n'a été trouvée chez les femmes présentant des bouffées de chaleur lors d'un enregistrement électrocardiographique continu sur 24 heures [4]. Cependant, une diminution de la variabilité cardiaque dans les hautes fréquences, un index du contrôle vagal du rythme cardiaque, ont été trouvés durant la bouffée de chaleur [14]. Cette diminution de variabilité est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans des études prospectives [15]. C'est là un élément de plus pour l'intervention du système nerveux autonome, et ici une diminution du contrôle parasympathique, dans les bouffées de chaleur.

La caractéristique, unique et remarquable associée aux bouffées de chaleur de la ménopause, est une diminution prolongée et rapide de la résistance cutanée. Ce signe objective une bouffée de chaleur ; c'est le plus précieux pour distinguer les bouffées de chaleur de la ménopause des autres causes de dilatation périphérique [4, 16]. Les études qui utilisent la mesure de la conductance cutanée pour mesurer objectivement les bouffées de chaleur « physiologiques », par un appareillage ambulatoire, ont démontré que les femmes sous-estiment le nombre de leurs bouffées de chaleur vraies de 50 % [17, 18]. Bien plus, les mesures des bouffées de chaleur « ressenties » et « physiologiques » ont été comparées dans des études cliniques pour un grand nombre de traitements destinés à traiter les bouffées de chaleur : le traitement hormonal de la ménopause (THM), la phytothérapie, la venflaxine, le bloc du ganglion stellaire. Chacune de ces études a trouvé que l'effet placebo attendu l'était sur les seules bouffées de chaleur « ressenties », mais pas sur celles objectivement mesurées [17, 19, 20]. Il en résulte que les mesures « physiologiques » sont bien plus justes et devraient être préférées dans toutes les études cherchant à identifier les causes et les conséquences des bouffées de chaleur et dans l'évaluation des différents traitements.

Il n'y a pas de corrélation entre les taux périphériques d'estrogènes circulants et les bouffées de chaleur [2]. Les bouffées de chaleur s'arrêtent spontanément à un moment donné après la ménopause, alors

que les estrogènes continuent de décliner. Le cerveau produit des estrogènes *in situ* à partir du cholestérol ; c'est le concept de neurohormone [21], et les estrogènes en font partie avec la progestérone et bien d'autres stéroïdes. Mais la relation exacte entre bouffées de chaleur et estrogènes du cerveau et du liquide céphalo-rachidien n'est pas complètement élucidée [2]. La LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) pourrait également être impliquée, les neurones hypothalamiques contenant ce peptide étant anatomiquement très proches du noyau pré-optique antérieur régulant la température corporelle [22]. Le rôle de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est plus probable. La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions comme l'humeur, l'anxiété, la mémoire, le sommeil, la sexualité et le comportement alimentaire. Après la ménopause, le taux plasmatique diminue de 50 %, mais il est restauré par une estrogénothérapie [23]. Les estrogènes augmentent la synthèse de la 5-HT, et tous deux diminuent la production de noradrénaline. Toute substance qui augmente la 5-HT, accroît les estrogènes ou diminue la noradrénaline, est susceptible de réduire les bouffées de chaleur. La *clonidine*, un agoniste des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques présynaptiques, bloque la sécrétion de noradrénaline cérébrale et est active (modestement cependant) sur les bouffées de chaleur. Le mécanisme exact des bouffées de chaleur est encore mal compris. Le système kisspeptine/neurokinine est très probablement impliqué. Chez les femmes en préménopause et en bonne santé, l'administration de neurokinine B est susceptible d'induire des bouffées de chaleur [24]. Le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) pourrait-il être responsable des bouffées de chaleur ? Ce nouveau peptide est le plus puissant vasodilatateur connu dans le corps humain. Il interagit avec le système sympathique central et périphérique [25, 26]. Un pic de sécrétion de CGRP est contemporain du début des bouffées de chaleur. Des antagonistes du CGRP ont été développés [27] et sont à l'étude pour le traitement des migraines, des douleurs et pourraient avoir un intérêt dans les bouffées de chaleur.

II. SYNDROME VASOMOTEUR ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'existence d'un lien entre SVM et maladies cardiovasculaires est de moins en moins contestable. Les phénomènes inflammatoires, la dysfonction endothéliale et l'activité du système sympathique sont très probablement impliqués, comme nous le verrons.

II.a. Les études cliniques

Il existe peu d'études s'intéressant aux liens entre maladies cardiovasculaires et SVM. La plus récente, et très probablement la plus pertinente car très bien construite, est celle d'Herbert-Gast [28]. Il s'agit d'une étude longitudinale de cohorte qui a débuté en 1996 ; 11 725 femmes, âgées au départ de 40 à 50 ans, ont été suivies tous les trois ans sur une durée de 14 ans. Les résultats ont été ajustés au statut ménopausique, au mode de vie, à l'indice de masse corporelle (IMC), au diabète et à l'hypertension. Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes ont été évaluées séparément. Le risque cardiovasculaire augmente de 70 % en présence de bouffées de chaleur (OR = 1,70 ; IC 95 % = 1,16-2,51 ; p = 0,01) et de 84 % chez celles se plaignant de sueurs nocturnes (OR = 1,84 ; IC 95 % = 1,24-2,73 ; p = 0,004). Il apparaît donc dans cette étude que la présence d'un SVM est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes d'âge mûr, même après ajustement multivarié. Les points forts de ce travail sont le suivi prospectif avec évaluation régulière des symptômes d'une cohorte de patientes avant l'âge de 50 ans. L'évaluation séparée des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes est pertinente car ces symptômes ont possiblement une étiologie différente [29, 30]. D'autres études ont toutefois trouvé des résultats divergents. La cohorte Rancho Bernardo [31] n'a pas montré de lien entre SVM et risque cardiovasculaire, mais les femmes ont été interrogées sur des symptômes survenus 20 ans auparavant, avec d'évidents biais de rappel. L'étude de Gast [29], étude longitudinale sur 10 ans de plus de 100 000 femmes danoises et suédoises, a trouvé une augmentation significative des accidents cardiaques de 33 %, mais avec les seules sueurs nocturnes (pas les bouffées de chaleur). Mais les affections cardiovasculaires ont été évaluées à partir d'un registre national, les troubles vasomoteurs et les facteurs confondants n'ont été pris en compte qu'une seule fois au début de l'étude, sans aucune mesure de leur évolution. La *WHI*

Observational Study [32] dispose de deux mesures des symptômes vasomoteurs ; elle a trouvé que les SVM tardifs, et non ceux survenus précocement, sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (HR = 1,32) et de mortalité toute cause (HR = 1,29). Mais la *WHI* est une étude multiethnique, qui s'est adressée à des femmes au départ plus âgées (entre 50 et 65 ans). Bien qu'à l'inclusion aient été exclues les femmes avec affection cardiovasculaire, il y a probabilité de lésion athéromateuse préexistante, vu le grand âge de cette cohorte. Une méta-analyse récente [33] a trouvé que les symptômes vasomoteurs et les autres symptômes liés à la ménopause (anxiété, dépression, troubles du sommeil) sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire, explicable en premier lieu par l'augmentation de tous ces facteurs de risque. L'étude WISE occupe une place à part [34]. Elle recherche l'existence d'un lien entre symptômes vasomoteurs, risque cardiovasculaire et fonction endothéliale, suivant l'âge de survenue des symptômes. Elle s'adresse à des femmes qui ont eu une coronarographie pour suspicion d'ischémie myocardique. Au total, 254 femmes en postménopause, âgées de plus de 50 ans, sans THM, ont été enrôlées, et la mortalité cardiovasculaire a été évaluée avec un suivi de 7 ans. Les femmes avec bouffées de chaleur précoces (< 42 ans, soit 16 % de la cohorte) ont une fonction endothéliale significativement détériorée et une mortalité cardiovasculaire trois fois plus importante (p = 0,005) que les femmes présentant des bouffées de chaleur plus tardives (≥ à 42 ans, soit près de la moitié de la cohorte). À noter que les femmes n'ayant jamais eu de symptômes vasomoteurs (37 % de la cohorte) ont une mortalité cardiovasculaire double (p = 0,05) par rapport à celles ayant des bouffées de chaleur tardives. Cette étude, pour intéressante qu'elle soit, n'est cependant pas généralisable. Elle s'adresse à une population de femmes particulières ayant pour le moins une dysfonction endothéliale microvasculaire coronarienne ou déjà un athérome coronarien [35].

Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer cette association entre SVM et risque cardiovasculaire. Les femmes obèses [36] et celles présentant une hypertension [37], un diabète [38], ont davantage de bouffées de chaleur et un surcroît de risque cardiovasculaire. Cependant, dans l'étude d'Herbert-Gast, première étude que nous avons détaillée, le contrôle de ces facteurs n'atténue que faiblement le lien entre symptômes vasomoteurs et risque cardiovasculaire. La diminution des estrogènes [29] est un lien évident entre symptômes vasomoteurs et risque cardiovasculaire. L'activation du sympathique, nous l'avons vu, est impliquée dans la genèse des BF ;

elle a aussi un rôle clairement établi dans les pathologies cardio-vasculaires [39]. Dysfonction endothéliale et inflammation [40] sont aussi des liens possibles et probables entre maladies cardiovasculaires et symptômes vasomoteurs.

II.b. Les marqueurs du risque cardiovasculaire et SVM

L'étude SWAN est certainement l'étude prospective la plus importante et la plus pertinente pour évaluer l'impact du SVM sur les fonctions cardiovasculaires et cognitives. Dans cette étude, les femmes avec un SVM ont une fonction endothéliale altérée. Celle-ci est classiquement appréciée au niveau de l'artère brachiale par la mesure du flux vasculaire après levée de garrot. On observe une diminution du flux (↓ FMD, *flow-mediated dilation*) et une augmentation des plaques calcifiées au niveau de l'aorte [41]. La diminution de la FMD a une bonne valeur prédictive d'événements cardiovasculaires futurs [42], comme les calcifications au niveau de l'arc aortique [43]. Ceci suggère que le syndrome vasomoteur pourrait être un marqueur de la détérioration vasculaire. L'étude transversale de Bechlioulis [40] évalue 120 femmes ménopausées depuis moins de trois ans et âgées de 42 à 55 ans. La présence d'un SVM est associée à une diminution de la FMD au niveau de l'artère brachiale. La diminution est d'autant plus importante que les symptômes sont sévères. Il n'y a pas dans cette étude de variation de l'épaisseur intima-média (IMT) évaluée au niveau de la carotide entre les différents groupes. L'étude SWAN, par contre, trouve une IMT plus importante chez les femmes avec SVM, comparativement à celles sans symptôme [44]. Dans cette étude, les femmes avec bouffées de chaleur ont aussi un IMC plus élevé, des LDL (*low density lipoprotein*) majorées et un statut socio-économique plus défavorable, qui sont autant de facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant, après ajustement, cette association reste significative. Le vieillissement vasculaire, la diminution de la fonction endothéliale et la rigidité vasculaire s'accroissent durant la période de transition ménopausique et la diminution des estrogènes y contribue [45]. Le lien entre ces différents éléments n'est pas encore très bien compris, mais le stress oxydatif, l'inflammation vasculaire, les récepteurs aux estrogènes α et la diminution du NO (oxyde nitrique) endothélial interviennent dans ce processus [45]. L'analyse d'un sous-groupe de l'étude [46] SWAN a montré que les symptômes vasomoteurs, et particulièrement les bouffées de chaleur fréquentes, sont associés à une augmentation de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA-ag) et du

facteur VIIc. La dysfonction endothéliale (associée au SVM) joue un rôle central dans la coagulation et l'inflammation. Ces dernières données concernant l'étude SWAN sont importantes. Les bouffées de chaleur restent associées à une augmentation du VIIc (une protéine importante dans la cascade de coagulation) et de la tPA-ag (une protéine fibrinolytique essentiellement produite par l'endothélium et associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez la femme), et ce après ajustements multiples. La *MS Heart Study* [47] est une étude prospective de 189 femmes en post-ménopause, âgées de 40 à 60 ans, sans THM, et n'ayant pas de pathologie cardiovasculaire. Une relation significative entre FMD, bouffées de chaleur et âge a été trouvée. Chez les femmes jeunes (< 52 ans), les bouffées de chaleur, lorsqu'elles sont nombreuses, sont associées à une FMD basse ($p < 0,02$), et la FMD, chez ces femmes jeunes avec plus de 10 bouffées de chaleur par jour, est réduite par un facteur 2 par rapport à celles sans bouffées de chaleur. Ainsi, plus il y a de bouffées de chaleur chez ces femmes, plus marqués sont la dysfonction endothéliale et le risque cardiovasculaire. Cette variabilité selon l'âge n'est pas retrouvée par tous. Silviera [48] rapporte également une corrélation inverse entre l'intensité des bouffées de chaleur et la FMD. Cette corrélation ne diffère pas entre les femmes récemment ménopausées (< 10 ans) ou ménopausées plus tardivement (> 10 ans). Dans les deux groupes, les bouffées de chaleur sont associées à une dysfonction endothéliale et une augmentation des pressions artérielles diastoliques et systoliques, mais la relation entre bouffées de chaleur et FMD est indépendante de la tension artérielle.

Gagnacci [49] s'est intéressé à la relation entre stress oxydatif et syndrome vasomoteur chez 50 femmes en post-ménopause et en bonne santé. Il a montré que les défenses anti-oxydantes sanguines sont déterminées en premier lieu par la présence d'un SVM. Le SVM seul, et non le HDL cholestérol ou un autre paramètre métabolique, est relié linéairement à la diminution des défenses anti-oxydantes ($p < 0,0001$). Ce résultat est tout à fait remarquable, le stress oxydatif étant un facteur reconnu de risque cardiovasculaire, et ces données renforcent l'idée d'un lien causal entre VMS et maladies cardiovasculaires. Cette étude confirme celle de McLean [50], qui avait déjà montré que les bouffées de chaleur s'accompagnaient d'un stress oxydatif. Un groupe de 49 femmes en ménopause a été évalué ; le stress oxydatif est majoré chez celles qui ont des bouffées de chaleur ($p > 0,01$). L'administration d'un THM fait disparaître les bouffées et, autre fait remarquable, annule complètement la différence entre les deux groupes, les défenses

anti-oxydantes étant ramenées au niveau de celles sans SVM. Dans une autre étude, le score de Green (score classique d'évaluation des symptômes de ménopause) est associé à une augmentation du cortisol urinaire des 24 heures [51]. L'étude SWAN [52] a rapporté une élévation significative du cortisol plasmatique en présence de sueurs nocturnes. Une augmentation du cortisol joue un rôle important dans les processus liés à l'âge et a un effet délétère sur les processus immunitaires, métaboliques et cardiovasculaires. Cette augmentation est aussi délétère pour la mémoire, les fonctions cognitives, et accélère la perte osseuse (nous reviendrons sur ces deux derniers aspects).

L'hypoestrogénie consécutive à la ménopause est également associée à une hyperactivité du système sympathique [53]. L'élévation du tonus sympathique central, médiée par les récepteurs 2α adrénergiques, a un impact sur les centres thermorégulateurs du système nerveux central et la survenue des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes. Il y a un lien entre une hyperactivité sympathique et les troubles métaboliques [54]. Une élévation du tonus sympathique peut entraîner une altération de la fonction vasculaire [55, 56], des modifications lipidiques [57] et une insulino-résistance [54]. Nous insisterons sur les modifications de la tension artérielle et l'insulino-résistance.

II.b.1. SVM et tension artérielle

Une récente revue (12 études, 19 667 femmes) publiée en 2015 [58] a montré que la pression artérielle systolique (PAS) était plus élevée chez les femmes avec bouffées de chaleur (élévation moyenne = 1,95 mmHg ; 0,27-3,63) ou sueurs nocturnes (élévation moyenne 1,33 mmHg ; 0,63-2,03). Pour la pression artérielle diastolique (PAD), seules les sueurs nocturnes étaient associées à une augmentation de pression comparativement à l'absence de symptôme. Les bouffées de chaleur, par elles-mêmes, n'entraînent pas de risque d'hypertension, au contraire des sueurs nocturnes qui sont associées à un sur-risque d'hypertension artérielle (HTA) (OR = 1,17 ; 1,04-1,31). Toutes les études ne donnent pas le même résultats, mais chez celles qui ont stratifié les résultats en fonction du poids, seules celles avec un IMC > 25 rapportent une augmentation de la tension artérielle (TA) [30, 48]. L'étude longitudinale SWAN [59] a mesuré la TA et évalué les symptômes vasomoteurs, annuellement sur plus de 8 ans, chez 2 839 femmes. Celles qui ont plus de 6 symptômes vasomoteurs par jour durant les deux semaines précédentes, ont une augmentation significative de la PAD par rapport à celles ayant peu de symptômes,

ou pas de symptôme. Le risque de développer une pré-hypertension, ou une hypertension durant le suivi, est augmenté chez ces femmes très symptomatiques (HR = 1,39 ; 1,09-1,19) après ajustements multivariés. Il semble donc que les symptômes vasomoteurs soient associés à une augmentation de la PA. L'obésité est susceptible de moduler cette association. Des données complémentaires sont, bien sûr, nécessaires pour préciser cet effet.

II.b.2. SVM et insulino-résistance

La carence estrogénique altère la sensibilité à l'insuline et prédispose au diabète [60, 61]. Une revue récente [62], concernant la présence de troubles vasomoteurs et les perturbations métaboliques en péri et post-ménopause, signale que la plupart des études sur ce sujet sont de faible qualité et trop hétérogènes pour permettre une conclusion pertinente. Mais dans l'étude prospective SWAN [63], un SVM important (≥ 6 bouffées de chaleur par jour) s'accompagne constamment, sur un suivi de 8 ans, d'une insulino-résistance évaluée par une augmentation de l'index HOMA (*homeostasis model accessment of insuline resistance*). Ce résultat persiste après ajustement pour les taux d'E2 et de FSH. Une association comparable est également observée pour la glycémie à jeun. Deux autres études transversales ne retrouvent pas de lien entre SVM et insulino-résistance [64, 65]. Une étude coréenne récente [66], elle aussi transversale, portant sur 1 547 femmes en post-ménopause, a trouvé un index HOMA élevé, proportionnellement à l'intensité des symptômes. Le poids moyen des femmes, participant à cette étude, est normal, mais celles avec un IMC élevé étaient davantage symptomatiques. Le mécanisme reliant insulino-résistance et symptômes vasomoteurs est difficile à comprendre, mais ils partagent un certain nombre de facteurs de risque, et notamment un IMC élevé. Les données sont contradictoires, mais on ne peut conclure à l'élévation de l'IMC comme explication première du lien entre syndrome vasomoteur et insulino-résistance [63, 66, 67]. Une activité sympathique excessive est liée au SVM, mais aussi à l'absorption du glucose et à l'insulino-résistance [68]. Toutefois les interactions sont complexes entre système sympathique, métabolisme, obésité, hyper-insulinémie et insulino-résistance et il est difficile de savoir quel est le premier facteur à l'origine des troubles métaboliques.

III. SYMPTÔMES VASOMOTEURS ET FONCTIONS COGNITIVES

Depuis toujours, en périménopause, les femmes se sont plaintes de troubles de la mémoire et d'un cerveau quelque peu « embrouillé ». Elles craignent souvent que ces symptômes ne soient les prémices d'un déclin cognitif accéléré, d'autant que démence et maladie d'Alzheimer sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme [69]. Qu'en est-il dans les études ? Dans l'étude SWAN [70], 40 % des femmes en péri- et post-ménopause se sont plaintes d'oublis et de pertes de mémoire alors qu'elles ne sont que 31 % à se plaindre en préménopause. La *Seattle Midlife Women's Health Study* [71] s'adresse à un groupe de femmes entre 35 et 55 ans, plus de 60 % des femmes en périménopause ont rapporté des troubles mnésiques. En post-ménopause, le faible taux d'estrogène est lié à des modifications cognitives et, nous l'avons vu, à une augmentation des phénomènes inflammatoires [72]. On sait maintenant que les estrogènes, par leur effet sur l'hippocampe et le cortex préfrontal, sont importants pour le maintien d'une fonction cognitive normale [73, 74]. Il est cependant probable que les changements observés en ménopause soient multifactoriels, en relation notamment avec les symptômes ménopausiques : dépression, insomnie, bouffées de chaleur, etc. tous ces facteurs pouvant jouer en synergie ou de façon indépendante [75].

Les études s'intéressant directement aux liens entre symptômes vasomoteurs et fonctions cognitives sont peu nombreuses. Maki [76, 77] a évalué 29 femmes en péri et post-ménopause, âgées en moyenne de 53 ans. Cette étude a montré que les bouffées de chaleur objectivement mesurées, bien davantage que celles subjectivement rapportées (rappelons que les femmes très symptomatiques sous-estiment de moitié leurs bouffées de chaleur) s'accompagnent d'une diminution significative de la mémoire verbale chez les femmes, avec troubles vasomoteurs modérés à sévères. Signalons que les troubles mnésiques étaient davantage liés aux bouffées de chaleur nocturnes que diurnes. Ce lien entre bouffées de chaleur physiologiques et mémoire verbale est encore souligné par une étude pilote avec bloc du ganglion stellaire par injection d'anesthésique [20]. Il s'agit là d'une méthode non hormonale efficace pour traiter le SVM [78]. Cette étude est randomisée, bupivacaïne *versus* sérum salé. Après 3 mois, les femmes avec un traitement actif ont une mémoire verbale significativement améliorée, et surtout une corrélation entre l'importance de la diminution

des bouffées, et l'amélioration de la mémoire verbale ($p < 0,05$) a été observée. Ces données doivent être confirmées mais sont un bon argument en faveur de la contribution du SVM aux troubles mnésiques en périménopause. Ces résultats suggèrent que ce sont probablement davantage des facteurs physiologiques que psychologiques qui sont à l'origine des troubles de mémoire dans la période de transition ménopausique [76, 77]. Le même groupe a évalué 68 femmes ménopausées et a montré que la fréquence des bouffées de chaleur était reliée de façon significative à la mémoire épisodique [79]. Il est maintenant clair que les estrogènes, par l'intermédiaire de REα, sont neuro-protecteurs, en bonne partie grâce à leur effet anti-inflammatoire. Une carence estrogénique, au niveau de la microglie (les cellules microgliales assurent la défense immunitaire du cerveau), peut favoriser le début et la progression des processus neurodégénératifs [80]. Bien que l'inflammation ait toujours été traditionnellement mise en avant comme potentiellement impliquée dans les troubles cognitifs secondaires à la carence estrogénique, Maki [76] suggère que le cortisol pourrait être un intermédiaire clé entre les bouffées de chaleur « objectives », et la fonction cognitive chez les femmes très symptomatiques. Les taux de cortisol augmentent après un épisode de bouffées de chaleur et les femmes ménopausées, avec un taux élevé de cortisol urinaire, ont plus volontiers des bouffées de chaleur sévères, comparativement à celles avec un taux de cortisol normal. Une élévation de quelques jours du cortisol chez un homme normal, consécutivement à un stress psychologique, diminue les performances mnésiques de façon réversible [81]. Parallèlement, des études en neuro-imagerie ont montré que les bouffées de chaleur « physiologiques » (mais non celles seulement rapportées) s'accompagnaient de modifications structurales et fonctionnelles cérébrales défavorables. Dans une étude IRM [82], les femmes ayant des bouffées de chaleur importantes ont davantage d'hypersignaux de la substance blanche, témoins de lésions ischémiques cérébrales profondes par altération des petites artérioles. L'importance clinique de ce phénomène n'est pas négligeable, comme le montre une méta-analyse des études prospectives longitudinales : 3 fois plus d'AVC, 2 fois plus de risque de démence et de décès chez les sujets ayant des hypersignaux de la substance blanche [83]. Une étude par IRM fonctionnelle [84] montre que les femmes avec des bouffées de chaleur sévères « physiologiques » ont des altérations de la connectivité cérébrale au niveau des réseaux du mode par défaut. Les réseaux du mode par défaut sont ceux que le cerveau active lorsque l'individu est au repos, qu'il ne fait rien et ne pense à rien. Il a un rôle dans l'organisation des données, et notamment dans

le sens à donner aux différentes informations. Comparativement à l'absence de bouffées de chaleur, les bouffées de chaleur « physiologiques » importantes s'accompagnent d'une hyper-connectivité (du mode par défaut) au niveau de l'hippocampe et de l'aire préfrontale, régions cérébrales qui jouent un rôle majeur dans la mémoire et les fonctions exécutives. Il a déjà été montré que les troubles de la mémoire s'accompagnaient de ce type d'hyper-connectivité [85] ; ce mode est aussi perturbé dans nombre d'affections neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et l'autisme [86]. Ces études préliminaires, concernant les bouffées de chaleur « physiologiques » et leur retentissement cérébral, doivent être confirmées, mais elles posent question sur le risque de déclin cognitif et cérébral que pourrait faire courir le SVM. Une autre étude a montré [87] que le débit sanguin au niveau de l'artère cérébrale moyenne est diminué durant la bouffée de chaleur. Elle confirme l'étude pilote de Greene [88, 89], qui a évalué, en tomographie par émission de photons (SPECT), le débit sanguin cérébral de 12 femmes ménopausées avec un SMV. Le débit sanguin a été trouvé très diminué, notamment dans les zones pariétales et temporales, les plus touchées dans la maladie d'Alzheimer. Le débit est encore davantage réduit durant une bouffée de chaleur. Cette réduction est réversible, une estrogénothérapie augmente le débit de plus de 20 % au niveau des régions ischémiées. Cette étude très intéressante est malheureusement restée sans suite... Les troubles de l'humeur et du sommeil consécutifs à la ménopause peuvent aussi altérer directement le fonctionnement cérébral. Une dette de sommeil s'accompagne d'une augmentation des dépôts de protéine bêta-amyloïde [90] cérébrale et d'un risque accru de maladie d'Alzheimer.

IV. SYNDROME VASOMOTEUR ET OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose post-ménopausique touche plus de 200 millions de femmes à travers le monde et 70 % des fractures du col du fémur concernent la population féminine [91]. Ce surcroît de fractures ostéoporotiques a des conséquences socio-économiques importantes. La prévention des fractures chez la femme ménopausée est un important enjeu de santé publique mondiale [92]. Les bouffées de chaleur ayant leur maximum en même temps que la perte osseuse accélérée, se pose la question d'un lien éventuel entre SVM et détérioration osseuse [93-95].

Ce n'est qu'en 2015 qu'a été publiée une première grande étude prospective de cohorte chez des femmes ménopausées [96]. Cette étude a analysé les données médicales de plus de 23 000 femmes américaines âgées de 50 à 70 ans. Les résultats ont montré que les femmes ayant des bouffées de chaleur modérées ou sévères ont une densité minérale osseuse (DMO) significativement plus basse au niveau lombaire et fémoral et une augmentation des fractures du col du fémur durant les 8 ans de suivi, comparativement à celles sans bouffées de chaleur. Le SVM est indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats confirment ceux obtenus par Gast [93] avec une diminution significative de la DMO en présence de bouffées de chaleur. Les taux d'estradiol bas chez les femmes présentant des bouffées de chaleur sont une première explication à la diminution de la densité minérale osseuse. En ménopause, la chute de l'estradiol s'accompagne d'une élévation des cytokines inflammatoires (TNF-α, IL-4, IL-10 et IL-12), cytokines qui stimulent l'activité ostéoclastique, entraînent une augmentation du turnover osseux et une perte osseuse [97]. Les mécanismes impliqués dans l'association SVM et ostéoporose, outre l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, sont sans doute l'augmentation du stress oxydatif [98] et du cortisol, dont nous avons déjà parlé plus haut.

CONCLUSION

Contrairement à ce que l'on a longtemps cru, symptômes vasomoteurs et maladies chroniques ne surviennent pas de façon indépendante. Tout semble montrer que les symptômes vasomoteurs s'accompagnent d'une fragilité vasculaire, neurologique et osseuse, qui mérite d'être prise en compte. Leur présence est un signe d'alerte d'une survenue plus précoce et accélérée de ces maladies dégénératives. Elle doit conduire à rechercher ces dernières de façon à mettre en œuvre une action préventive efficace. Nous avons, aujourd'hui, des éléments qui permettent aussi de croire qu'un traitement efficace des bouffées de chaleur par un THM, au-delà de l'amélioration de la qualité de vie qu'il procure, contribue à cette action préventive chez ces femmes particulièrement à risque.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Archer DF, Sturdee DW, Baber R, *et al.* Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? Climacteric 2011;14(5):515-28.

[2] Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women.BJOG 1977;84(10):769-75.

[3] Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, *et al.* Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. Climacteric 2006;9(1):49-58.

[4] Voda AM. Climacteric hot flash. Maturitas 1981;3(1):73-90.

[5] Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause 2009;16(3):453-7.

[6] Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, *et al.* Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. BJOG 2012;119(1):40-50.

[7] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, *et al.* Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015;175(4):531-9.

[8] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause 2014;21(9):924-32.

[9] Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. BJOG 1996;103(10):1025-8.

[10] Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. Climacteric 2013; 16(2):235-9.

[11] Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109-50.

[12] Yeom HE, Heidrich SM. Effect of perceived barriers to symptom management on quality of life in older breast cancer survivors. Cancer Nurs 2009;32(4):309-16.

[13] Molnar GW. Body temperatures during menopausal hot flashes. J Appl Physiol 1975;38(3):499-503.

[14] Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? Menopause 2010;17(3):456-61.

[15] Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. Biol Psychol 2007;74(2):224-42.

[16] Silverman RW, Bajorek JG, Lomax P, Tataryn IV. Monitoring the pathophysiological correlates of post-menopausal hot flushes. Maturitas 1981;3(1):39-46.

[17] Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, *et al.* Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. Menopause 2009;16(6):1167-77.

[18] Sievert LL. Subjective and objective measures of hot flashes. Am J Hum Biol 2013; 25(5):573-80.

[19] Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. Oncologist 2007;12(1):124-35.

[20] Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. Menopause 2014;21(8): 807-14.

[21] Zwain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. Endocrinology 1999;140(8):3843-52.

[22] Leadem CA, Crowley WR, Simpkins JW, Kalra SP. Effects of naloxone on catecholamine and LHRH release from the perifused hypothalamus of the steroid-primed rat. Neuroendocrinology 1985;40(6):497-500.

[23] Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. Maturitas 2000;36(3):155-64.

[24] Jayasena CN, Comninos AN, Stefanopoulou E, *et al.* Neurokinin B administration induces hot flushes in women. Sci Rep 2015; 5:8466.

[25] Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. Physiol Rev 2014;94(4):1099-142.

[26] Gupta P, Harte AL, da Silva NF, *et al.* Expression of calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin, and receptor modifying proteins in human adipose tissue and alteration in their expression with menopause status. Menopause 2007;14(6):1031-8.

[27] Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. Br J Clin Pharmacol 2015; 80(2):193-9.

[28] Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. BJOG 2015;122(11):1560-7.

[29] Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, *et al.* Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. Menopause 2011;18(2):146-51.

[30] Hitchcock CL, Elliott TG, Norman EG, Stajic V, Teede H, Prior JC. Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women. Menopause 2012;19(11):1208-14.

[31] Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. Menopause 2009;16(5):888-91.

[32] Szmuilowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, *et al.* Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. Menopause 2011;18(6):603-10.

[33] Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, *et al.* Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016;11(6):e0157417.

[34] Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL, *et al.* Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Menopause 2017; 24(2):126-32.

[35] Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, *et al.* The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. J Am Coll Cardiol 1999;33(6): 1453-61.

[36] Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, *et al.* Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol 2008;167(1):78-85.

[37] Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. Menopause 2007;14(2):308-15.

[38] Herber-Gast GC, Mishra GD. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. Menopause 2014;21(8): 855-60.

[39] Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. Physiol Rev 2010;90(2): 513-57.

[40] Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, *et al.* Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(3):1199-206.

[41] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation 2008;118(12):1234-40.

[42] Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. Circulation 2007;115(18):2390-7.

[43] Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. JAMA 2000;283(21):2810-5.

[44] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. Menopause 2011;18(4):352-8.

[45] Moreau KL, Hildreth KL. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women. Adv Vasc Med 2014;2014:204390.

[46] Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. Menopause 2011;18(10):1044-51.

[47] Thurston R, Barinas-Mitchell E, Santoro N, *et al.* Physilogically-assessed hot flashes are associated with poorer endothelialfunction among early midlife women. J Am Coll Cardiol 2015;65:A1513.

[48] Silveira JS, Clapauch R, Souza M, Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. Menopause 2016;23(8):846-55.

[49] Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Bellafronte M, Romani C, Palmieri B. Relation between oxidative stress and climacteric symptoms in early postmenopausal women. Climacteric 2015;18(4):631-6.

[50] Leal M, Diaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. Obstet Gynecol 2000;95(6 Pt 1):804-9.

[51] Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Increased cortisol level: a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk factors. Menopause 2011;18(3):273-8.

[52] Gordon JL, Rubinow DR, Thurston RC, Paulson J, Schmidt PJ, Girdler SS. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. Menopause 2016;23(11):1189-98.

[53] Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;142:115-20.

[54] Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(2): 148-57.

[55] Sverrisdottir YB, Jansson LM, Hagg U, Gan LM. Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals. PLoS One 2010;5(2):e9257.

[56] Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. Semin Reprod Med 2009;27(4):338-45.

[57] Lambert E, Straznicky N, Sari CI, *et al.* Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females. American journal of hypertension 2013;26(2):250-6.

[58] Franco OH, Muka T, Colpani V, *et al.* Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis. Maturitas 2015;81(3):353-61.

[59] Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, *et al.* Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. J Womens Health (Larchmt) 2016;25(12):1204-9.

[60] Mauvais-Jarvis F. Is Estradiol a Biomarker of Type 2 Diabetes Risk in Postmenopausal Women? Diabetes 2017;66(3):568-70.

[61] Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. Endocr Rev 2017;38(3):173-88.

[62] van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, *et al.* The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. Maturitas 2015; 80(2):140-7.

[63] Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(10): 3487-94.

[64] Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Menopausal hot flashes and insulin resistance. Menopause 2012;19(10):1116-20.

[65] Ryu KJ, Park HT, Kwon DH, *et al.* Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. Menopause 2015;22(11):1239-45.

[66] Kwon DH, Lee JH, Ryu KJ, Park HT, Kim T. Vasomotor symptoms and the homeostatic model assessment of insulin-resistance in Korean postmenopausal women. Obstet Gynecol Sci 2016;59(1):45-9.

[67] Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet 2012;285(2):541-8.

[68] Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. J Diabetes Res 2015;2015:341583.

[69] Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2017;95(1-2):671-80.

[70] Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, *et al.* Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. Am J Epidemiol 2000;152(5):463-73.

[71] Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Menopause 2000;7(4):257-65.

[72] Au A, Feher A, McPhee L, Jessa A, Oh S, Einstein G. Estrogens, inflammation and cognition. Front Neuroendocrinol 2016;40:87-100.

[73] McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. Recent Prog Horm Res 2002;57:357-84.

[74] Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging

brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. J Neurosci 2006; 26(41):10332-48.

[75] Greendale GA, Wight RG, Huang MH, *et al.* Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol 2010; 171(11):1214-24.

[76] Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. Menopause 2008;15(5):848-56.

[77] Maki PM, Dumas J. Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. Semin Reprod Med 2009;27(3):250-9.

[78] Lipov E, Lipov S, Stark JT. Stellate ganglion blockade provides relief from menopausal hot flashes: a case report series. J Womens Health (Larchmt) 2005;14(8):737-41.

[79] Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause 2013;20(12):1236-42.

[80] Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. Endocr Rev 2016;37(4):372-402.

[81] Newcomer JW, Selke G, Melson AK, *et al.* Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. Arch Gen Psychiatry 1999;56(6):527-33.

[82] Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. Menopause 2016; 23(1):27-32.

[83] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;341:c3666.

[84] Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. Fertil Steril 2015;103(6): 1572-8 e1.

[85] Daselaar SM, Prince SE, Cabeza R. When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory. Neuroimage 2004;23(3):921-7.

[86] Mowinckel AM, Alnaes D, Pedersen ML, *et al.* Increased default-mode variability is related to reduced task-performance and is evident in adults with ADHD. Neuroimage Clin 2017;16: 369-82.

[87] Lucas RA, Ganio MS, Pearson J, Crandall CG. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women. Menopause 2013;20(3):299-304.

[88] Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. J Natl Cancer Inst 2003;95(1):30-7.

[89] Greene RA. Cerebral blood flow. Fertil Steril 2000;73(1):143.

[90] Spira AP, Gamaldo AA, An Y, *et al.* Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. JAMA Neurol 2013;70(12):1537-43.

[91] Kruger MC, Wolber FM. Osteoporosis: Modern Paradigms for Last Century's Bones. Nutrients 2016;8(6).

[92] Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Prz Menopauzalny 2014;13(4):213-20

[93] Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, *et al.* Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. Menopause 2009;16(2):231-8.

[94] Salamone LM, Gregg E, Wolf RL, *et al.* Are menopausal symptoms associated with bone mineral density and changes in bone mineral density in premenopausal women? Maturitas 1998;29(2):179-87.

[95] Tural A, Yoldemir T, Erenus M. Assessment of bone mineral density should be considered earlier in perimenopausal women with vasomotor symptomsInt J Gynaecol Obstet 2009;107(2):114-6.

[96] Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, *et al.* Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(2):524-34.

[97] McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2009;7(4): 134-9.

[98] Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. J Midlife Health 2013;4(3):140-6.

Traitement hormonal de la ménopause après cancer de l'ovaire et tumeurs malignes rares de l'ovaire

C. Rousset-Jablonski
(Lyon)

Mots clés : ménopause, THM, adénocarcinome de l'ovaire, tumeur borderline de l'ovaire, tumeur des cordons sexuels

INTRODUCTION

L'incidence du cancer de l'ovaire est de l'ordre de 4 500 nouveaux cas par an en France. L'âge moyen au diagnostic est de 57 ans. Il concerne néanmoins, dans 13 % des cas, des femmes de moins de 50 ans, potentiellement non ménopausées au diagnostic [1]. La survie après diagnostic et traitement d'un cancer de l'ovaire est actuellement de 40 % à 5 ans et de 32 % à 10 ans [1], et la qualité de vie après cancer de l'ovaire est donc un enjeu important après traitement.

Centre Léon Bérard - 28 rue Laënnec - 69008 Lyon
Centre Hospitalier Lyon Sud - 165 chemin du grand Revoyet - 69130 Pierre-Bénite

Correspondance : christine.rousset-jablonski@lyon.unicancer.fr

Les formes les plus fréquentes de cancer de l'ovaire sont les tumeurs épithéliales et, en particulier, les adénocarcinomes séreux de haut grade. Les tumeurs malignes rares de l'ovaire (TMRO) regroupent les tumeurs borderline, les tumeurs germinales, les tumeurs des cordons sexuels et les tumeurs épithéliales rares (les adénocarcinomes séreux de bas grade, les adénocarcinomes mucineux, les adénocarcinomes endométrioïdes, les adénocarcinomes à cellules claires).

La prise en charge de ces tumeurs peut nécessiter une chirurgie radicale, qui, chez une femme non ménopausée, entraîne une situation de carence estrogénique responsable d'une altération de la qualité de vie et d'une augmentation du risque de pathologies telles que l'ostéoporose, une augmentation des risques cardiovasculaires, ainsi qu'une réduction de l'espérance de vie, particulièrement lorsque la ménopause survient avant l'âge de 45 ans. Dans cette situation de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), le traitement hormonal de la ménopause (THM), alors appelé traitement hormonal substitutif (THS), prévient la totalité de ces risques et est associé à une diminution de la mortalité par rapport aux femmes non traitées

L'hormonosensibilité de certaines TMRO rend les décisions de prescription de THM et de THS parfois difficiles.

I. PARTICULARITÉS DE LA MÉNOPAUSE APRÈS CANCER DE L'OVAIRE OU APRÈS TMRO

La ménopause chez une femme ayant été traitée pour cancer de l'ovaire ou TMRO peut présenter certaines particularités, faisant ainsi discuter plus fréquemment l'indication d'un THM, ou THS s'il est délivré avant l'âge d'une ménopause physiologique. Lorsque la ménopause survient naturellement, environ une femme sur deux présente un syndrome climatérique [2]. Lorsque la ménopause est chirurgicale, la prévalence des bouffées de chaleur, des sueurs, des troubles de la mémoire et des troubles de la libido est significativement supérieure qu'en cas de ménopause naturelle [3].

Une altération de la sexualité est également particulièrement fréquente. En effet, la ménopause en elle-même s'accompagne d'une altération de la peau et des phanères, d'une atrophie des muqueuses et de troubles génito-urinaires, ainsi que d'une baisse de la libido. À ces modifications physiologiques fréquentes s'ajoutent les effets secondaires

des traitements. La chimiothérapie est souvent responsable d'une fragilisation des muqueuses. Ainsi, une baisse de la fréquence, voire un arrêt des rapports sexuels et intimes, est fréquente après traitement pour un cancer [4].

La ménopause s'accompagne également de **conséquences à long terme**, en particulier chez les femmes ménopausées précocement. Sur le plan osseux : une diminution de la densité minérale osseuse s'observe dès 6 mois après la privation hormonale [5], potentiellement responsable d'une augmentation du risque cumulé de fracture sur la vie lorsque la ménopause s'installe précocement. Des troubles des fonctions cognitives et de la mémoire ont été objectivés de façon plus fréquente en cas de ménopause chirurgicale [6, 7]. Une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires a été constatée en cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale avant l'âge de 45 ans (dans la méta-analyse de Rocca : HR = 1,67 ; IC 95 % = 1,16-2,40 ; p = 0,006) [8]. En cas de ménopause chirurgicale avant l'âge de 50 ans, il existe une augmentation de la mortalité chez les femmes n'ayant pas reçu d'estrogénothérapie jusqu'à l'âge de 45 ans, en comparaison aux femmes ayant reçu un THM (HR = 1,84 ; IC 95 % = 1,27-2,68 ; p = 0,001) [9].

Ainsi, la symptomatologie souvent marquée de la ménopause chez ces patientes, et la survenue d'une ménopause précoce induite par les traitements pourraient justifier de discuter d'un THM dans cette situation. Cependant, le caractère hormonodépendant de certaines de ces tumeurs nous amène à être prudent, et à douter de l'innocuité de ces traitements sur la maladie après traitement.

II. THS/THM APRÈS ADÉNOCARCINOME SÉREUX DE HAUT GRADE

Plusieurs études de cohorte ainsi que quelques essais randomisés ont évalué l'impact de la prise d'un THS/THM après cancer épithélial de l'ovaire. La méta-analyse de Li [10] a inclus 4 études de cohorte et 2 essais randomisés sur ce sujet. De façon globale, une amélioration de la survie globale chez les femmes prenant un THS/THM a été retrouvée (HR = 0,69 ; IC 95 % = 0,61-0,79). Il n'était pas retrouvé d'impact sur la survie sans récidive (disponible dans 3 études) (HR = 0,83 ; IC 95 % = 0,64-1,07). Lorsque seuls les essais randomisés étaient pris en compte, l'impact sur la survie globale n'était plus significatif (HR = 1,03 ; IC 95 % = 0,58-1,83) [10].

Une étude randomisée contre placebo plus récente et non incluse dans cette méta-analyse [11] a évalué l'impact sur la survie sans récidive et sur la survie globale de la prise d'un THM après adénocarcinome de l'ovaire. Cent cinquante femmes ont été incluses, dont 75 ont été randomisées dans le groupe THM (estroprogestatif pour 20 d'entre elles, estrogènes seuls pour les autres), avec une durée médiane de prise de 1,14 an. Les types histologiques étaient : 40 % séreux, 15 % mucineux, 10 % cellules claires, 10 % endométrioïdes. Cette étude a retrouvé une amélioration significative de la survie globale chez les patientes prenant un THM (HR = 0,63 ; IC 95 % = 0,44-0,90), et de la survie sans récidive (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,47-0,97) [11]. Cependant, il n'a pas été évalué l'impact du THS/THM selon le type histologique.

Ainsi, et bien qu'une augmentation du risque d'adénocarcinome séreux soit retrouvé chez les utilisatrices (passées ou en cours) de THS/THM [12], les **données de la littérature sont très rassurantes sur l'impact d'un THS/THM après traitement**, permettant d'envisager son utilisation après adénocarcinome séreux de haut grade.

III. THM APRÈS TMRO

Des experts du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO) et des experts nationaux de la fertilité, des traitements hormonaux et de la contraception se sont réunis pour proposer des recommandations nationales concernant la préservation de la fertilité, la prise en charge de l'infertilité, les THM/THS et la contraception, chez les patientes atteintes de TMRO [13].

III.a. Tumeurs *borderline* de l'ovaire (TBO)

L'âge médian au diagnostic de TBO est de 45 ans, avec 34 % de diagnostics avant l'âge de 40 ans [14].

Il existe peu de données spécifiques concernant la prise de THM après une TBO. Une étude de cohorte prospective a inclus 150 femmes ayant été traitées pour une TBO, dont 72 ont été traitées par THM (estrogènes seuls ou estroprogestatifs). Après un suivi de 60 mois, il n'existait pas de différence significative en survie globale. Parmi les 150 patientes traitées pour TBO, 3 décédèrent du fait d'une récidive. Aucune d'elles n'avait utilisé de THM [15].

Il existe, en revanche, plus de données concernant le risque de développer une TBO chez des femmes ayant utilisé un THM. Ces données proviennent notamment de la méta-analyse du *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* [12]. Le risque de développer une TBO séreuse était augmenté pour les utilisatrices (en cours ou précédemment) de THM (RR = 1,26 ; IC 95 % = 1,01-1,58), alors que le risque de développer une TBO mucineuse était réduit (RR = 0,73 ; IC 95 % = 0,57-0,95) [12].

D'autre part, il existe un continuum entre les TBO séreuses et les adénocarcinomes séreux de l'ovaire de bas grade [16], potentiellement hormonosensibles. De ce fait, la présence ou l'absence de critères histologiques « péjoratifs » (associés à un sur-risque de récidive sous forme de lésion invasive) tels que la présence d'un contingent micro-papillaire, d'une micro-invasion, d'implants péritonéaux, doivent être pris en compte.

Ainsi, après traitement d'une TBO mucineuse, ou après traitement d'une TBO séreuse sans critère histologique « péjoratif » (notamment sans implant), il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation d'un THM. En revanche, en cas d'antécédent de TBO avec implants, l'indication d'un THM devra être plus prudente, et plutôt discutée au cas par cas. Les éléments pouvant guider la prescription pourront être le type d'implant (invasif ou non), l'association à d'autres critères histologiques péjoratifs (micropapillaire, micro-invasion), la précocité de la ménopause [13].

III.b. Tumeurs germinales malignes (TGM)

Les tumeurs germinales malignes regroupent les dysgerminomes, les tératomes immatures, les tumeurs vitellines, et plus rarement les carcinomes embryonnaires, les choriocarcinomes ovariens, les tumeurs germinales mixtes associant plusieurs des contingents précédents.

Il s'agit de tumeurs réputées non hormonosensibles. Il n'existe aucune donnée spécifique concernant la prise de THS/THM après TGM, ou concernant le risque de développer une TGM chez les utilisatrices en cours ou précédemment de THS/THM. Compte tenu de l'absence d'hormonodépendance de ce type de tumeur, et de l'absence de lien probable entre TGM et THS/THM, un THS/THM peut être utilisé chez une femme antérieurement traitée pour une TGM [13].

III.c. Tumeurs des cordons sexuels (TCS)

Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels regroupent les tumeurs de la granulosa adulte et juvénile, les tumeurs à tubules annelés, les tumeurs de Sertoli-Leydig, les tumeurs à cellules stéroïdiennes. Les cellules dont sont issues ces tumeurs sont celles de la stéroïdogenèse ovarienne.

Il n'existe aucune donnée de la littérature spécifique sur l'utilisation de THM/THS après TCS.

Un impact délétère des estrogènes est probable sur les tumeurs de la granulosa, puisqu'une certaine réponse a été observée sous tamoxifène [17] ou sous inhibiteur de l'aromatase [18] pour des tumeurs de la granulosa avancées. Ainsi, l'utilisation de THS/THM sera contre-indiquée pour les femmes ayant été traitées pour une tumeur de la granulosa de stade IC ou de stade supérieur [13]. En cas d'antécédent de tumeur de la granulosa de stade IA/B, la discussion d'un THM devra se faire au cas par cas [13]. En l'absence de données en cas de TCS hors tumeurs de la granulosa, l'utilisation de THS/THM est contre-indiquée [13].

III.d. Tumeurs épithéliales rares

Ce groupe de tumeurs regroupe les adénocarcinomes séreux de bas grade, les adénocarcinomes mucineux, les adénocarcinomes endométrioïdes, les adénocarcinomes à cellules claires. Ces différentes tumeurs présentent des profils différents en termes d'hormonosensibilité. En effet, les adénocarcinomes mucineux sont des tumeurs considérées comme non hormonosensibles [19, 20]. Les adénocarcinomes séreux de bas grade et les endométrioïdes (plutôt de bas grade) sont en revanche des tumeurs hormonosensibles [21, 22]. L'hormonosensibilité des tumeurs séreuses de bas grade est confirmée par les études retrouvant une réponse de tumeurs séreuses de bas grade à des hormonothérapies (notamment inhibiteur de l'aromatase, tamoxifène) [23].

L'étude de cohorte avec les plus grands effectifs incluse dans la méta-analyse de Li [10] (150 utilisatrices de THM, 499 non utilisatrices) a évalué l'impact du THM après adénocarcinome ovarien, selon le sous-type histologique. De façon globale, l'utilisation d'un THM était associée avec une meilleure survie globale (HR = 0,57 ; IC 95 % = 0,42-0,78). La survie globale était améliorée pour les adénocarcinomes séreux (HR = 0,65 ; IC 95 % = 0,44-0,96), les types « autres » (cellules

claires, indifférenciés et mixtes ; HR = 0,23 ; IC 95 % = 0,06-0,91), tandis qu'il n'existait pas de différence significative pour le mucineux ou les endométrioïdes [24]. L'analyse de l'impact selon le grade (bas grade ou haut grade) n'a pas été réalisée dans cette étude.

Une seule étude a évalué l'utilisation d'un THS/THM spécifiquement après tumeur épithéliale non séreuse de l'ovaire. Cette étude a inclus 374 femmes traitées pour un adénocarcinome (118 endométrioïdes, 78 cellules claires, 161 autres (mucineux, papillaires, mixtes, indifférenciés)), dont 94 ont utilisé un THS/THM après la maladie. Soixante-quatorze des 84 femmes âgées de moins de 55 ans au diagnostic avaient utilisé un THM après leur traitement, et une amélioration de la survie sans récidive était observée chez elles (HR = 0,354 ; IC 95 % = 0,17-0,74). En revanche, il n'était pas observé de différence significative en survie globale dans cette tranche d'âge ou en survie sans récidive et en survie globale chez les femmes de plus de 55 ans au diagnostic. La survie n'était pas évaluée selon le type histologique, ne permettant pas d'évaluer l'impact précis notamment pour les adénocarcinomes endométrioïdes [25].

D'autres éléments indirects sont à prendre en compte, notamment les données sur le risque de développer un cancer épithélial de l'ovaire suite à l'utilisation d'un THS/THM : une augmentation du risque d'adénocarcinome est retrouvé chez les utilisatrices (précédemment ou en cours) de THS/THM pour les sous-types séreux, endométrioïdes, tandis qu'il n'existe pas d'augmentation significative pour les mucineux et les cellules claires [12].

L'ensemble de ces éléments suggère ainsi l'absence d'impact délétère d'un traitement hormonal après adénocarcinome mucineux ou à cellules claires, non-hormonosensibles. Un THS/THM semble donc pouvoir être utilisé après traitement de ce type de tumeur [13]. En revanche, et bien qu'il n'existe pas de données de la littérature spécifiques évaluant l'utilisation d'un THS/THM après adénocarcinome séreux de bas grade, une certaine prudence reste nécessaire compte tenu de leur sensibilité aux estrogènes [21], et de la réponse aux anti-aromatases et au tamoxifène [23]. Ainsi, un THM ne sera pas utilisé chez les femmes traitées pour un adénocarcinome séreux de bas grade de stade > 1A/B [13], tandis qu'il pourra être discuté au cas par cas pour les stades 1A/B (notamment en fonction de l'âge de la patiente, du bénéfice attendu du THS/THM en prévention osseuse et cardiovasculaire et sur la symptomatologie) [13].

CONCLUSION

La prise en charge d'une ménopause après cancer de l'ovaire ou TMRO doit prendre en compte sa précocité de survenue et son retentissement symptomatique, et à long terme, souvent plus important qu'après une ménopause naturelle. Après traitement d'un adénocarcinome séreux de haut grade, les données de la littérature sont très rassurantes, et permettent d'envisager l'utilisation d'un THM/THS. Après TMRO, la possibilité d'utiliser un THM/THS dépend de la possible hormonodépendance de chaque type tumoral et de leur risque de récidive. Pour les tumeurs germinales ainsi que les TBO de types mucineux et séreux sans critères péjoratifs, ces traitements peuvent être utilisés. En revanche, une certaine prudence est nécessaire pour les TBO séreuses avec critères histologiques péjoratifs, ainsi que pour les tumeurs des cordons sexuels, les adénocarcinomes séreux de bas grade et les endométrioïdes de bas de grade.

Remerciements

Le groupe de travail du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO) : Isabelle Ray-Coquard, Anne Gompel, François Planchamp, Florence Trémollières, Nathalie Chabbert-Buffet, Fréderic Selle, Emile Daraï, Nicolas Chopin, Elodie Adda-Herzog, Eric Pujade-Lauraine, Michael Grynberg, Denis Querleu, Philippe Morice, Fabrice LecuruLise Selleret, Christophe Pomel, Patricia Pautier, Frederic Guyon, Roman Rouzier, Valérie Laurence, Cécile Faure-Conter, Enrica Bentivegna, Marie-Cécile Vacher-Lavenu, Catherine Lhomme, Anne Floquet, Isabelle Treilleux, Sébastien Gouy, Elsa Kalbacher, Catherine Genestie, Thibault de la Motte Rouge, Gwenael Ferron, Mojgan Devouassoux, Jean-Emmanuel Kurtz, Moise Namer, Florence Joly.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. Rev Epidemiol Santé Publique 2014;62:95-108.

[2] Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. Climacteric 2007;10:197-214.

[3] Ozdemir S, Celik C, Görkemli H, Kiyici A, Kaya B. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2009;106:57-61.

[4] Hawkins Y, Ussher J, Gilbert E, Perz J, Sandoval M, Sundquist K. Changes in sexuality and intimacy after the diagnosis and treatment of cancer: the experience of partners in a sexual relationship with a person with cancer. Cancer Nurs 2009;32:271-80.

[5] Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. Fertil Steril 2009; 86:220-2.

[6] Farrag AK, Khedr EM, Abdel-Aleem H, Rageh TA. Effect of surgical menopause on cognitive functions. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;13:193-8.

[7] Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. Gynecol Obstet Invest 1999;47:29-36.

[8] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ. 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol 2006;7:821-8.

[9] Lobo R. Surgical menopause and cardiovascular risks. Menopause 2007;14:562-6.

[10] Li D, Ding C-Y, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2015;139:355-62.

[11] Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenczl M, *et al.* Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. J Clin Oncol 2015;33:4138-44.

[12] Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, *et al.* Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;385:1835-42.

[13] Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, *et al.* Préservation de la fertilité, contraception et traitement hormonal de la ménopause chez les femmes traitées pour tumeurs malignes rares de l'ovaire : Recommandations du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO). Bull Cancer 2017; *in press.*

[14] Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. Int J Cancer 2008;123:1897-901.

[15] Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, *et al.* Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006;119:2907-15.

[16] Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer : a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34:433-43.

[17] Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2005;96:865-9.

[18] van Meurs HS, van der Velden J, Buist MR, van Driel WJ, Kenter GG, van Lonkhuijzen LRCW. Evaluation of response to hormone therapy in patients with measurable adult granulosa cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94:1269-75.

[19] McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. J Clin Pathol 2012;65:596-600.

[20] Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Ronnett BM. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases. Mod Pathol 2006;19:97-105.

[21] Escobar J, Klimowicz AC, Dean M, Chu P, Nation JG, Nelson GS, *et al.* Quantification

of ER/PR expression in ovarian low-grade serous carcinoma. Gynecol Oncol 2013;128: 371-6.

[22] Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, *et al.* Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol 2013;14:853-62.

[23] Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017; 35:1103-11.

[24] Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, *et al.* Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006;119:2907-15.

[25] Power L, Lefas G, Lambert P, Kim D, Evaniuk D, Lotocki R, *et al.* Hormone Use After Nonserous Epithelial Ovarian Cancer: Overall and Disease-Free Survival. Obstet Gynecol 2016;127:837-47.

Kystes de l'ovaire et périménopause

P. Lopès[1]*, V. Dochez[2], C. Hocké[3]
(Nantes, Bordeaux)

Mots clés : périménopause, kyste de l'ovaire, cancer de l'ovaire, marqueurs ovariens, CA 125, HE4

INTRODUCTION

Le bilan des images liquidiennes de la région pelvienne est centré sur le diagnostic, car la suspicion de cancer de l'ovaire reste fondamentale. La période périménopausique est, certes, marquée par la fréquence des kystes fonctionnels liés aux troubles de l'ovulation, mais fait craindre le cancer de l'ovaire dont l'incidence augmente avec l'âge. La conduite thérapeutique dépendra des risques de développer un cancer ovarien pour contrebalancer les risques de la chirurgie et de la cœlioscopie en particulier.

1. Polyclinique de l'Atlantique - Avenue Claude Bernard - 44800 Saint-Herblain
2. CHU de Nantes - 38 boulevard Jean Monnet - 44000 Nantes
3. CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin - Place Amélie Raba-Léon - 33000 Bordeaux

* Correspondance : patrice.lopes@polyclinique-atlantique.fr

Le clinicien sera à la recherche d'un équilibre, en évitant d'être trop interventionniste, mais en restant vigilant pour permettre un diagnostic précoce de lésion ovarienne précancéreuse ou cancéreuse.

Après un rappel du bilan diagnostique fondé sur 3 cas cliniques, nous insisterons sur les critères échographiques et discuterons de l'apport des marqueurs ovariens. Notre démarche thérapeutique, en accord avec les référentiels du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [1] « tuméfaction pelvienne chez la femme » et de l'*American College of Obstetrics and Gynaecology* (ACOG) [2], sera adaptée à cette période de périménopause qui peut être plus étendue que l'année classique qui suit la date des dernières règles quand on rappelle la fréquence de la résurgence folliculaire au cours de la ménopause récente.

I. CAS CLINIQUES

I.a. Cas clinique n° 1

Patiente de 46 ans, adressée pour découverte d'une masse annexielle gauche. Mère de 2 enfants, on note un antécédent d'annexectomie droite pour cystadénome mucineux de l'ovaire droit en 1995. Deux cœlioscopies ont été faites dans les 5 dernières années pour cystadénome mucineux de l'ovaire gauche sans atypie. L'échographie objective une image kystique multiloculaire de 6 cm de l'ovaire restant sans ascite. Le marqueur CA 125 est normal. Quelle est votre conduite à tenir ?

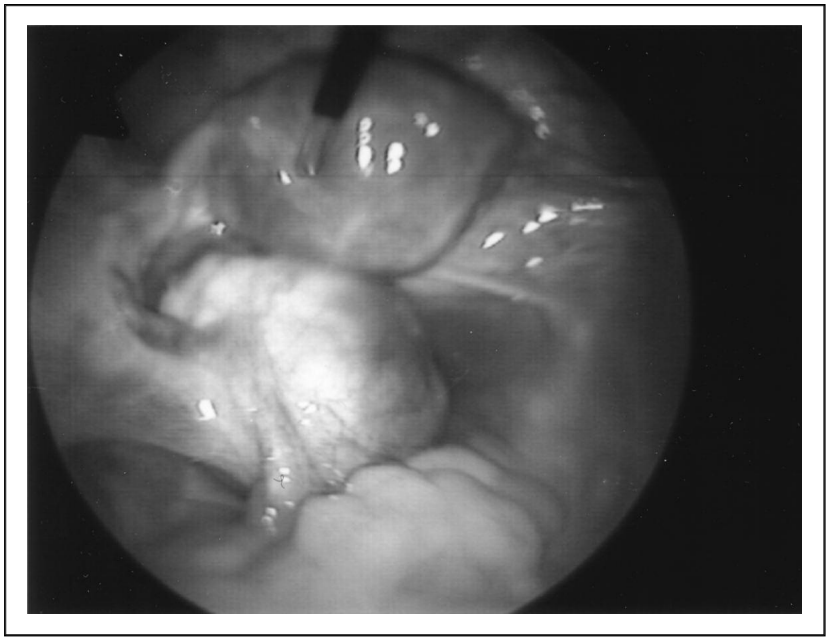
Une nouvelle cœlioscopie est réalisée (Figure 1).

L'exploration cœlioscopique est en faveur d'un kyste organique bénin. Une annexectomie est réalisée avec à l'examen anatomo-pathologique pour un cystadénome mucineux de l'ovaire gauche.

La chirurgie était-elle nécessaire ? Notre réponse est oui, compte tenu du potentiel de développement des tumeurs mucineuses et de l'impératif de contrôler la présence d'atypie et d'éliminer une tumeur borderline.

Un traitement hormonal de la ménopause (THM) est prescrit.

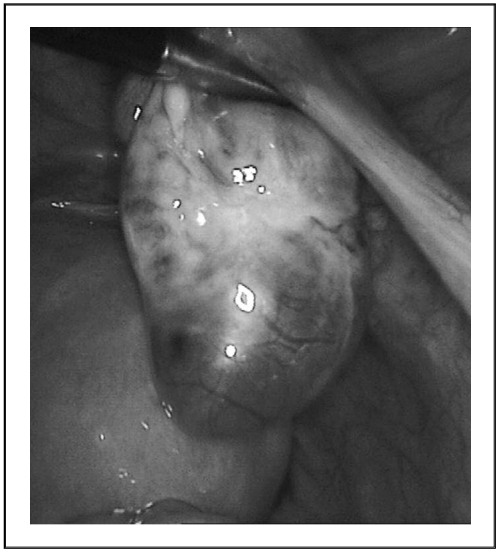
Figure 1 - Aspect cœlioscopique du cystadénome mucineux



I.b. Cas clinique n° 2

Mme GS :
– 47 ans, insuffisance rénale (3 dialyses/semaine), greffe rénale envisagée.
– Cancer du sein en 2007 traité par tumorectomie, radiothérapie et tamoxifène.
– Image liquidienne multiloculaire de 29 mm de diamètre, augmentant de volume.
– CA125 à 60 UI/L.
– Une cœlioscopie est effectuée (Figure 2).
– Il est réalisé une annexectomie bilatérale :
  • plusieurs kystes fonctionnels ovariens dont un kyste hémorragique, et présence d'un cystadénome séreux sub-centrimétrique ;
  • plusieurs kystes vestigiaux paratubaires.
– La chirurgie était-elle nécessaire ? NON.
– THM contre-indiqué.

Figure 2 - Aspect cœlioscopique du kyste fonctionnel avec cystadénome séreux sub-centrimétrique



I.c. Cas clinique n° 3 (Figures 3 et 4)

Mme GF a 50 ans en 2012. Lors de sa consultation gynécologique systématique, elle signale que sa mère, âgée de 73 ans, vient d'être opérée d'un cancer de l'ovaire. La patiente a, depuis 2 ans, des cycles irréguliers. L'examen gynécologique est sans particularité. Une échographie révèle une formation liquidienne de 6 mm avec une formation iso-échogène homogène de 10 x 12 x 10 mm.

Une IRM est demandée et évoque un léiomyome ovarien cellulaire.

La cœlioscopie est proposée : pas d'ascite, pas de granulation, l'annexe droite apparaît normale avec un petit follicule. Il existe sur l'ovaire gauche une masse de 10 mm de structure régulière, apparaissant ferme et pouvant évoquer un adénofibrome. Il existe un 2e petit nodule posé sur le péritoine du ligament large postérieur à proximité de l'uretère gauche.

Une annexectomie est réalisée avec prélèvement du nodule sur le ligament large.

Figure 3 - Aspect échographique d'un cancer de l'ovaire débutant

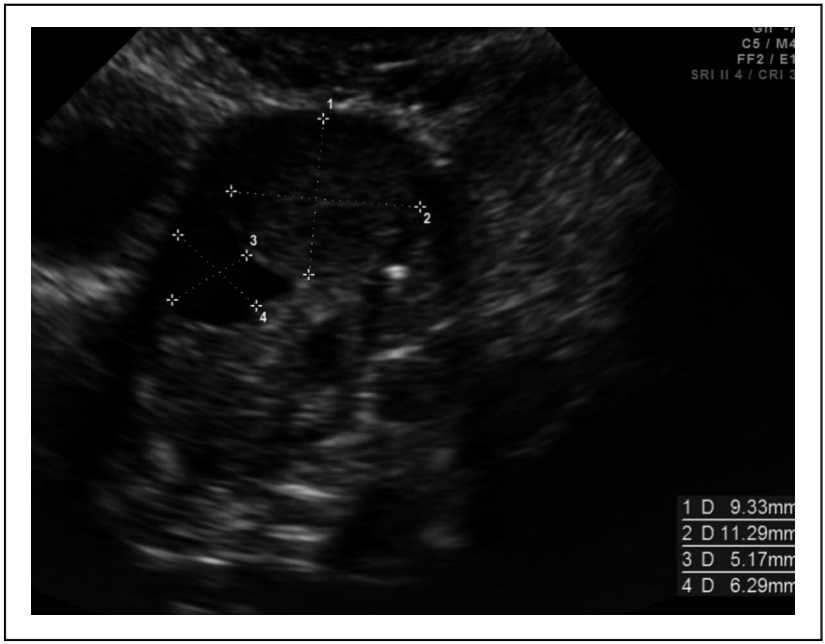


Figure 4 - Aspect cœlioscopique d'un cancer séro-papillaire de l'ovaire avec nodule péritonéal

L'examen anatomopathologique révèle une cytologie péritonéale, comportant quelques cellules atypiques suspectes de malignité, et un adénocarcinome papillaire séreux peu différencié ovarien bilatéral avec un foyer ovarien gauche de 17 mm, un foyer ovarien droit de 20 mm. Le nodule de 6 mm du ligament large se révèle être de nature cancéreuse. Un PET Scan révèle un foyer hypermétabolique axillaire droit suspect d'une localisation secondaire. La reprise chirurgicale montrera l'absence de lésion utéro-péritonéale et d'atteinte ganglionnaire pelvienne, mais la présence axillaire droite d'une adénopathie métastatique plurifocale d'un carcinome peu différencié. La recherche de la mutation BRCA1 est revenue positive. La chambre implantable a été retirée en 2014.

II. LES SIGNES D'APPEL DES KYSTES OVARIENS

Ils ne sont pas spécifiques de la période d'âge de procréation. Les signes d'appel qui motivent la consultation sont les douleurs essentiellement, la gêne pelvienne, la pesanteur, le ballonnement, une pollakiurie. Une douleur aiguë doit faire évoquer une torsion, surtout si elle est associée à des nausées, voire des vomissements. Il s'agit plus rarement d'une dyspareunie.

La présence de métrorragies fera rechercher l'existence d'une pathologie endométriale associée.

L'augmentation du volume de l'abdomen traduit l'existence d'une tumeur de volume notable imposant la prise en charge chirurgicale.

La découverte clinique lors de l'examen systématique par le gynécologue doit faire évoquer une lésion organique et faire réaliser des examens complémentaires sans attendre.

Souvent, la découverte de l'image liquidienne se fait lors d'une échographie systématique.

En périménopause, on évoquera particulièrement l'hypothèse fonctionnelle si l'image liquidienne pelvienne est découverte chez une femme qui signale une disparition des signes climatériques, et si le clinicien constate alors que la femme est en aménorrhée, la présence de glaire témoignant d'une imprégnation œstrogénique. Le syndrome de résurgence folliculaire peut être constaté plusieurs années après l'aménorrhée ménopausique.

III. L'IMPORTANCE DE L'ANALYSE ÉCHOGRAPHIQUE

L'évaluation échographique d'une masse pelvienne par voie abdominale et surtout par voie transvaginale (niveau A) est d'un apport essentiel. Au-delà des scores échographiques, les critères différenciant la bénignité de la malignité doivent être appliqués pour préciser le diagnostic et décider de la conduite thérapeutique

III.a. Les arguments en faveur de la bénignité

L'image liquidienne, unilatérale, uniloculaire, anéchogène, à contours réguliers de moins de 7 cm [1], à parois fines, sans végétations, sans vascularisation anarchique, sans signes associés (ascite).

III.b. Les arguments en faveur de la malignité

L'image solido-liquide, de taille de 7 cm ou plus, dont les parois sont épaisses, les contours irréguliers, le contenu inhomogène, hétérogène, avec végétations endo- voire exokystiques, multicloisonnés, avec néovascularisation anarchique (flux doppler couleur élevée). Il faudra rechercher la présence d'une ascite, de nodules de carcinose péritonéale et hépatiques.

Très souvent, l'aspect échographique est suffisant pour porter un diagnostic et décider de la conduite thérapeutique.

IV. LE RECOURS À L'IRM PEUT ÊTRE UTILE

En cas de doute diagnostique, si tous les critères de bénignité ne sont pas présents, si la masse est supérieure à 7 cm, l'IRM peut permettre d'améliorer la caractérisation tissulaire et d'apporter des détails concernant la lésion ou ses contours. Elle est particulièrement utile pour rechercher et faire le bilan d'une endométriose profonde associée. Elle peut permettre d'évaluer la cellularité de la tumeur et de rechercher des lésions hépatiques et des adénopathies profondes.

V. DOSAGE CIBLÉ DES MARQUEURS OVARIENS

Le dosage d'un ou de plusieurs marqueurs (CA 125, CA 19-9, ACE, Alpha foeto-protéine, béta HCG, AMH, LDH) doit être ciblé (Tableau I) :

– le dosage du CA 125 n'est pas recommandé par le CNGOF [1] en première intention pour les kystes ovariens uniloculaires anéchogène (Grade C) ;
– le dosage de HE4 a une spécificité supérieure à celle du CA 125 pour le diagnostic de malignité, mais ce marqueur n'est pas encore d'utilisation courante et il n'est pas référencé dans la nomenclature des actes biologiques. Le dosage associé d'HE4 et du CA 125 pourrait permettre d'identifier les faux positifs, compte tenu de la faible spécificité du CA 125. Les seuils d'HE4 dépendent des auteurs et éventuellement de la technique immunologique utilisée, mais les seuils souvent retenus sont 70 pmol/l avant la ménopause et 140 pmol/l après la ménopause.

Tableau I - Biomarqueurs sériques et tumeurs ovariennes [2]

Biomarqueurs sériques et tumeurs des cellules germinales				
	ßHCG	AFP	LDH (Lactate deshydrogénase)	CA 125
Dysgerminome	+	-	+	-
Tumeurs du sinus endodermique	-	+	–	–
Choriocarcinome	+	-	-	-
Tératome immature	-	+	+	+
Carcinome embryonnaire	+	+	-	-

L'association de marqueurs CA 125 et HE4 permet l'utilisation d'algorithmes pouvant être utiles avant une prise de décision difficile (Tableau II).

Les résultats du test ROMA dépendent de la technique immunologique utilisée.

Cette demande des marqueurs ne doit pas être appliquée aux images uniloculaires anéchogènes de moins de 7 cm.

Tableau II - Marqueur sérique et tests combinés disponibles

Test	Préménopause	Postménopause
CA 125 (U/mL)	> 35 (peu sensible)	> 35
HE4 (pmol/L)	> 70	> 140
MIA	≥ 5,0	≥ 4,4
ROMA (%)	≥ 11,4 (**ECLIA**) ≥ 7,4 (**CMIA**) ≥ 13,1 (**EIA**)	≥ 29,9 (ECLIA) ≥ 25,3 (CMIA) ≥ 27,7 (EIA)
RMI	> 200	> 200

MIA (multivariate index essay), **ROMA** (Risk of ovarian malignancy), **RMI** (Risk of malignancy index), **ECLIA** : dosage immunologique par électrochimiluminescence, **CMIA** : dosage immunologique par microparticule de chimiluminescence, **EIA** : dosage immunologique enzymatique

VI. LA CONDUITE DIAGNOSTIQUE

La prévalence des images liquidiennes anéchogènes est évaluée entre 3 et 15 % [3].

La crainte du cancer de l'ovaire est justifiée par son mauvais pronostic. Il représente 5 % des kystes organiques avant la ménopause et 15 % après la ménopause.

Les diagnostics des masses pelviennes à contenu liquidien peuvent être gynécologiques et extra-gynécologiques (Tableau III).

VII. LA CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Pour les tumeurs présumées bénignes, la conduite thérapeutique doit suivre les recommandations écrites par le CNGOF en 2013 [1] et les guidelines de l'ACOG publiées en 2016 [2].

Leur découverte en périménopause fait estimer un risque de cancer de 10 % devant une masse pelvienne apparue récemment. L'échographie est l'examen d'imagerie de référence. La question du monitorage de ces images, si elles sont liquidiennes uniloculaires de moins de 7 cm, est même remis en question, car l'angoisse générée par le suivi peut induire un excès d'explorations chirurgicales [4]. Il faudra, cependant, pour les tailles de plus de 7 cm, tenir compte du risque de

compression des organes de voisinage, et en particulier de l'uretère, qui peut entraîner une hydronéphrose asymptomatique.

Tableau III - Diagnostic des tumeurs pelviennes pouvant avoir une composante liquide

GYNÉCOLOGIQUE	NON GYNÉCOLOGIQUE
Bénin	
Kyste fonctionnel Endométriome Abcès tubo-ovarien Tératomes matures (dermoïdes) Cysadénome séreux Cysadénome mucineux Hydrosalpinx Kystes paratubaires Léiomyomes Anomalies mullériennes	Diverticule ou abcès Mucocèle ou abcès appendiculaire Tumeur de la gaine nerveuse Diverticule urétéral Rein pelvien (kyste du rein) Diverticule de vessie Kyste péritonéal (adhérences)
Malin	
Carcinome épithélial Cancer des cellules germinales Métastases de cancer Tumeurs des cordons sexuels ou tumeur stromale	Cancer gastro-intestinal Sarcomes rétro-péritonéaux Cancer métastatique (sein)

Devant un kyste uniloculaire anéchogène de moins de 7 cm, un contrôle à 3 mois peut être proposé. Si un THM vient d'être débuté, sa posologie doit être adaptée aux signes cliniques, climatériques en particulier. La suspension du THM pour 3 mois est possible, il sera repris dès l'apparition des bouffées de chaleur. En cas de kyste fonctionnel, sa disparition signe le diagnostic. Dans l'étude de Sarkar [3], concernant une population de femmes ménopausées, pour 175 des 378 femmes ayant un kyste anéchogène de petite taille celui-ci a disparu spontanément (46,30 %) ; 43,90 % ont persisté sans changement. Sur les 743 kystes ovariens simples, 1 seule patiente a présenté un cancer séro-papillaire de haut grade, 3 ans après la dernière échographie. Le risque de cancer reste extrêmement faible comme le confirme la grande étude faite dans le Kentucky (3 259 kystes uniloculaires de l'ovaire) par Modesitt [5] et celle de Van Nagell [6] dans le cadre du dépistage systématique des cancers de l'ovaire.

La ponction échoguidée du kyste n'est pas recommandée [1] (mucocèle appendiculaire possible, diffusion de cellules anormales par les points de ponction en cas de cancer). L'exception peut être le cas des kystes péritonéaux ou des ovaires sous-adhérentiels (antécédents de chirurgie pelvienne).

En cas de symptômes, ou au moindre doute diagnostique, la cœlioscopie est la voie chirurgicale de référence.

Sauf cas particulier, l'annexectomie bilatérale doit être proposée chez les femmes de plus de 55 ans qui auraient des facteurs de risque de cancer de l'ovaire [7] et chez celles qui vont adhérer au THM. Dans le cas contraire, une annexectomie unilatérale peut se justifier par la sécrétion possible transitoire d'estrogènes et le maintien de la sécrétion d'androgènes durant de nombreuses années. En prévention des cancers séro-papillaires de haut grade, une salpingectomie bilatérale sera, dans ces cas, toujours proposée.

En cas de suspicion de torsion d'annexe, l'exploration chirurgicale devient urgente.

CONCLUSION

Il ne faut plus explorer chirurgicalement de façon systématique les kystes ovariens uniloculaires anéchogènes, même chez la femme de plus de 50 ans.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent 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] CNGOF. Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. Recommandations pour la pratique clinique 2013. In mises à jour en gynécologie et obstétrique. Ed. Vigot ; 2013 ; p. 779-804.

[2] Practice Bulletin No. 174 Summary: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol 2016;128(5):1193-5.

[3] Sarkar M, Wolf MG. Simple ovarian cysts in postmenopausal women: scope of conservative management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;162(1):75-8.

[4] Valentin L, Akrawi D. The natural history of adnexal cysts incidentally detected at transvaginal ultrasound examination in postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:174-80.

[5] Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. Obstet Gynecol 2003;102:594-9.

[6] Van Nagell JR Jr, Ware-Miller R, De Simone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, *et al.* Long term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstet Gynecol 2011;118:1212-21.

[7] Norca J, Lopes P. Comment mieux préciser les ovariectomies à faire au cours des hystérectomies ? Le défi du chirurgien pour mieux prévenir le cancer de l'ovaire. Gynecol Obstet Fertil 2012;40(3):141-2.

Conservation ovarienne et hystérectomie

C. HOCKÉ
(Bordeaux)

Résumé

L'hystérectomie reste la première intervention gynécologique pratiquée chez la femme (et la deuxième, si l'on tient compte des césariennes). La question d'une annexectomie concomitante au geste radical s'est posée depuis longtemps, avec des réponses variables au cours du temps. On assiste actuellement à une décroissance des annexectomies concomitantes, accompagnée d'une augmentation significative des salpingectomies bilatérales pour les patientes pré-ménopausées.

La pratique d'une ménopause chirurgicale entraîne des changements hormonaux brutaux, différents de la ménopause naturelle. Leur survenue précoce a des impacts négatifs significatifs, en particulier cardiovasculaires. Les bénéfices d'une annexectomie concomitante sont également connus, principalement pour la réduction du risque de cancer ovarien (environ 40 %).

La revue de la littérature et les méta-analyses sont en faveur, chez la patiente qui n'est pas à risque particulier, d'une conservation ovarienne au moins jusqu'à l'âge de 50 ans ou de la ménopause clinique (il n'est, cependant, pas nécessaire d'attendre plusieurs années après la ménopause pour envisager ce geste, et l'âge de 65 ans, initialement proposé, paraît trop lointain).

Université de Bordeaux - CHU de Bordeaux - Pôle ORG - Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon - 33000 Bordeaux

Correspondance : claude.hocke@chu-bordeaux.fr

Chez les femmes non ménopausées, l'ensemble des recommandations actuelles est en faveur de la réalisation d'une salpingectomie bilatérale prophylactique, dans le même temps que l'hystérectomie. La fréquence de réalisation de ce geste est dépendant de la voie d'abord.

Mots clés : hystérectomie, annexectomie, ovariectomie, ménopause

INTRODUCTION

Malgré l'introduction de nombreuses techniques conservatrices de l'utérus en cas de pathologies utérines bénignes, l'hystérectomie reste, chez la femme, l'intervention gynécologique la plus fréquemment pratiquée (après la césarienne).

Concernant l'attitude à avoir au niveau annexiel, la tendance générale est de proposer une ovariectomie bilatérale (ou plutôt une annexectomie bilatérale), lors d'une hystérectomie réalisée après la ménopause.

Les auteurs notent cependant une évolution globale à la baisse des annexectomies concomitantes à l'hystérectomie, depuis 1998. Ainsi, Mikhail [1] sur un nombre de 428 523 hystérectomies pratiquées par an aux États-Unis retrouve 47 % d'annexectomies concomitantes. Ce taux d'annexectomies est directement corrélé à l'âge et augmente jusqu'à 65 ans. Les antécédents personnels ou familiaux des patientes et la voie d'abord influencent fortement la décision chirurgicale.

Les auteurs notent également, dans les 4 dernières années, une tendance à une baisse significative des annexectomies, accompagnée d'un quadruplement des hystérectomies associées à une salpingectomie bilatérale.

La pratique d'une ménopause chirurgicale entraîne des changements hormonaux brutaux qui sont différents de ceux induits par la ménopause naturelle, car l'ovariectomie bilatérale provoque une suppression complète des sécrétions ovariennes, alors que la ménopause naturelle étale sur 6 ans la baisse des sécrétions et laisse persister, à long terme, une sécrétion androgénique, en particulier de testostérone, que l'on reconnaît bénéfique pour l'os et pour la fonction sexuelle.

La réalisation de la ménopause chirurgicale entraîne également, de par la chute brutale des hormones, une augmentation de la fréquence

et de la sévérité des bouffées de chaleur, ainsi que l'apparition plus précoce d'un syndrome génito-urinaire chez les patientes non ménopausées antérieurement.

Sur le plan pratique, il y a des indications d'annexectomies concomitantes qui ne se discutent pas (ovariectomie prophylactique en cas de mutation BRCA, patiente à risque particulier) mais en règle générale, cette indication ne sera pas posée avant la ménopause confirmée (voire, pour certains auteurs, seulement après 65 ans). En cela, les recommandations françaises sont identiques aux recommandations internationales, en particulier américaines (ACOG 2008) [2].

I. BÉNÉFICES DE L'ANNEXECTOMIE CONCOMITANTE LORS D'UNE HYSTÉRECTOMIE POUR PATHOLOGIE BÉNIGNE

I.a. Le premier bénéfice est la réduction du risque de cancer ovarien. Cette réduction du risque est prouvée. Son importance est d'environ 40 %. L'on peut penser qu'il existe un effet additionnel de la salpingectomie bilatérale, mais cela n'est pas prouvé [3].

Cette réduction du cancer ovarien est retrouvée dans les 2 grandes études épidémiologiques de la *Women's Health Initative* (WHI) et de la *Nurse's Health Study* (NHS) [4].

I.b. La méta-analyse d'Oxford retrouve un risque de cancer du sein diminué de 2,7 % par année de ménopause provoquée [3]. Cet effet positif est également retrouvé dans l'étude NHS et dans l'étude *Cancer Prevention Study-II Nutrition* [5].

I.c. Un certain nombre de bénéfices secondaires peuvent être attendus :

- prévention de la pathologie ovarienne bénigne organique ;
- suppression des douleurs pelviennes chroniques, en rapport avec des adhérences péri-ovariennes (suppression de la chirurgie ultérieure en cas d'absence d'annexectomie : la fréquence de cette chirurgie est estimée à 9 % des femmes ; ce risque est légèrement supérieur à celui d'une population de même âge non hystérectomisée (risque relatif = 1,2)) [4].

En cas de conservation, les deux raisons principales de réintervention sont les douleurs (70 %) et une masse annexielle asymptomatique.

Devant ces bénéfices, tous les auteurs recommandent la réalisation d'une annexectomie concomitante systématique après 65 ans. Il s'agit cependant d'un choix purement mathématique, développé à partir d'un modèle de Markof, sans qu'il y ait une véritable preuve clinique de la véracité de ce choix. C'est pour cela que la plupart des auteurs recommande la réalisation d'une annexectomie concomitante à l'hystérectomie chez la femme ménopausée et/ou à partir de l'âge de 50 ans [3].

II. INCONVÉNIENTS DE L'ANNEXECTOMIE CONCOMITANTE LORS D'UNE HYSTÉRECTOMIE POUR PATHOLOGIE BÉNIGNE

Les inconvénients d'une annexectomie concomitante, en particulier en période préménopausique, sont nombreux.

II.a. Impacts cardiovasculaires (augmentation des pathologies coronaires)

C'est le plus grand argument freinant la réalisation d'une annexectomie concomitante à l'hystérectomie chez la femme non ménopausée. Le risque cardiovasculaire reste, chez la femme, la principale cause de mortalité, avec une augmentation du risque après la ménopause. La revue de la littérature de Jacoby [6], colligeant les études de la littérature dont l'étude de la WHI et de la NHS, ne permet pas de conclure car il existe des discordances, y compris dans ces deux grandes études épidémiologiques. L'étude WHI ne note pas d'augmentation du risque (mais la majorité des patientes de cette cohorte prend un traitement hormonal substitutif), alors que l'étude NHS montre une association significative (risque relatif = 1,17) entre l'annexectomie bilatérale et l'augmentation du risque de pathologie cardiaque. Cette augmentation est encore plus importante dans le groupe des femmes ayant moins de 45 ans (risque relatif = 1,34).

Plus récemment, la méta-analyse d'Atsma [7] confirme l'augmentation du risque cardiovasculaire en cas d'annexectomie préménopausique (risque relatif = 2,82).

Il n'y a donc pas, sauf pathologie ovarienne ou facteur de risque particulier de la patiente, d'indication à réaliser une annexectomie prophylactique avant la ménopause (en tout cas pas avant 50 ans). Dans cette méta-analyse, le risque relatif pour la pathologie

cardiovasculaire d'une annexectomie bilatérale après 50 ans est non significatif (risque relatif = 0,78) et les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire d'attendre 65 ans pour réaliser ce geste.

II.b. Impacts sur la fonction sexuelle

Le risque d'apparition d'un syndrome génito-urinaire dans les un à deux ans suivant la chirurgie est évalué à 1,4 [2, 4]. Ceci est concordant avec l'observation que la réalisation d'une ménopause chirurgicale chez les femmes BRCA entraîne, dans de nombreux cas (40 %), des altérations de la fonction sexuelle dans les 5 ans qui suivent le geste. Ces symptômes sont réversibles sous traitement hormonal substitutif, mais partiellement.

Par contre, lors d'une annexectomie après la ménopause, même s'il existe, en cas de ménopause chirurgicale, une chute importante des hormones, en particulier de la testostérone, il n'est pas mis en évidence de différence significative sur la qualité de la fonction sexuelle par rapport aux femmes ayant eu un traitement conservateur.

II.c. Impacts osseux

L'apparition de la ménopause entraîne une chute hormonale provoquant une accélération de la perte osseuse. La réalisation d'une ovariectomie bilatérale avant la ménopause est un facteur de risque de l'ostéoporose et entraîne, dans les 18 premiers mois, une chute de 20 % de la masse osseuse. Cependant, une augmentation du risque de fracture n'est pas mise en évidence dans les études épidémiologiques (NHS et WHI).

II.d. Impacts cognitifs

Les œstrogènes ont un effet neuroprotecteur. Les études épidémiologiques de la Mayo Clinique [2, 4] ont montré que les risques de démences ou de troubles cognitifs sont augmentés en cas d'annexectomie avant la ménopause (risque relatif = 1,46) ; il en est de même pour le risque de Parkinson (risque relatif = 1,8).

II.e. Impacts sur la mortalité globale

Des études réalisées à la Mayo Clinique [8] font état d'un surcroît de mortalité chez les femmes ovariectomisées avant 45 ans (risque relatif = 1,67). Il faut noter, cependant, que cet excès disparaît chez les patientes prenant un traitement hormonal substitutif.

III. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA DECISION

La littérature [9, 10] permet de retrouver deux facteurs significatifs influençant la décision, il s'agit de :

– l'âge de la patiente : la fréquence des annexectomies concomitantes est ainsi de 0 % avant 40 ans, 8 % entre 41 et 45 ans, 29 % entre 46 et 50 ans et 83 % après 51 ans ;
– l'état de ménopause : 67 % des femmes ménopausées ont une annexectomie contre 24 % en préménopause.

Les facteurs non significatifs retrouvés sont :

– les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et du sein ;
– les antécédents personnels de cancer du sein ;
– les kystes ovariens ;
– l'endométriose ;
– la voie d'abord.

Cependant, en ce qui concerne ce facteur, on note une diminution des annexectomies concomitantes réalisées en cas de voie vaginale (8 à 12 fois moins d'annexectomies que pour les voies laparotomiques ou cœlioscopiques) [4].

CONCLUSION

Au total, il est impératif d'identifier correctement des patientes à bas risques et d'autres à plus hauts risques (histoire familiale importante de cancer de l'ovaire ou du sein, c'est-à-dire au moins 2 antécédents au 1er degré ou mutation BRCA 1 et 2).

Chez ces patientes à hauts risques, l'annexectomie concomitante doit être envisagée, y compris en préménopause. Dans le cas contraire, et en dehors d'indication en rapport avec la pathologie (comme une endométriose sévère), il n'y a pas d'indication à une chirurgie prophylactique annexielle chez les femmes non ménopausées. Par contre, la recommandation d'attendre 65 ans pour réaliser une annexectomie concomitante d'une hystérectomie est excessive, car l'on ne retrouve pas d'effet négatif significatif important chez les femmes ménopausées ou de plus de 50 ans.

Chez les femmes préménopausées, la réalisation d'une salpingectomie prophylactique (en remplacement de l'ovariectomie) est maintenant recommandée par l'ensemble des sociétés savantes (en

raison de sa plausibilité biologique), dans le cadre de la prévention des cancers de l'ovaire.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare 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] Mikhail E, Salemi JL, Mogos MF, *et al.* National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998-2011. Am J Obstet Gynecol 2015;213,:713.e1-13.

[2] Rodriguez M, Shoupe D. Surgical Menopause. Endocrinol Metab Clin North Am 2015;44(3):531-42.

[3] Ouldamer L, Marret H, Jacquet A, *et al.* Bénéfices de la conservation ovarienne postménopausique lors d'une hystérectomie pour pathologie bénigne : mirage ou réalité ? J Gynécol Obstet Biol Reprod 2013;42:123-9.

[4] Matthews CA. Management strategies for the ovaries at the time of hysterectomy for benign disease. Obstet Gynecol Clin N Am 2016;43:539-49.

[5] Gaudet M, Gapsur S, Sun J, *et al.* Oophorectomy and Hysterectomy and Cancer Incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. Obstet Gynecol 2014;123:1247-55.

[6] Jacoby V, Grady D, Sawaya G. Oophorectomy as a risk Factor for Coronary Heart Disease. AM J Obstet Gynecol 2009;200(2): 140e1-9.

[7] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, *et al.* Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006;13(2):265-79.

[8] Rocca Wa, Grossardt Br, De Andrade M, *et al.* Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population based cohort study. Lancet Oncol 2006;7:821-8.

[9] Plusquin C, Fastrez M, Vandromme J, *et al.* Factors affecting gynaecologists' decision to perform prophylactic oophorectomy concomitantly with hysterectomy: a Belgian survey. Maturitas 2011;70:391-4.

[10] Plusquin C, Fastrez M, Vandromme J, *et al.* Determinants of the decision to perform prophylactic oophorectomy in association with a hysterectomy for a benign condition. Maturitas 2012;73:164-6.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Troisième partie

Colposcopie

C N G O F

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes *in situ* du col utérin

I. Enderle, Y. Joueidi, K. Nyangoh-Timoh, J.P. Harlicot, V. Lavoué, J. Levêque *
(Rennes)

Résumé

Les adénocarcinomes in situ du col utérin ont des spécificités propres qui influent fortement sur les choix thérapeutiques, en particulier leur propension au développement vers l'endocol. L'hystérectomie reste la règle dès lors que le diagnostic anatomo-pathologique a permis d'écarter des lésions invasives associées qui sont loin d'être exceptionnelles. Un traitement conservateur peut être proposé aux patientes ayant un désir de grossesse compliantes à la surveillance sous certaines conditions : une exérèse de la totalité des lésions en s'assurant en sus de la négativité du curetage endocervical toujours associé à la conisation. Le mode opératoire de la conisation (conisation à l'anse de résection ou à la lame froide) importe moins, en ce qui concerne la qualité de la résection, que le fait que l'opérateur sache avant l'intervention qu'existent des lésions glandulaires au moins in situ ; averti, il privilégiera alors une résection large de type cylindrectomie qui assure au mieux des marges saines.

Mots clés : col utérin, adénocarcinome in situ, conisation, hystérectomie, HPV, cervical intraepithelial neoplasia

CHU Anne de Bretagne - Département de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine - 16 boulevard de Bulgarie - 35000 Rennes

* Correspondance : Jean.Leveque@chu-rennes.fr

INTRODUCTION

L'adénocarcinome *in situ* du col utérin (AIS) est une lésion maligne non invasive du col utérin en relation avec la transformation des cellules glandulaires, sous l'influence d'une infection persistante et transformante par un HPV (*Human Papilloma Virus*) à haut risque. Ces lésions présentent donc une certaine parenté vis-à-vis des lésions malpighiennes, mais ont leurs particularités propres épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques notamment. Ainsi, si l'hystérectomie reste la solution thérapeutique recommandée face à un AIS, elle est aujourd'hui souvent remise en question, en particulier chez les patientes soucieuses de préserver leur fertilité : cette situation devient fréquente, conséquence du recul de l'âge de la première grossesse en France (30 ans en moyenne [1]) et de l'augmentation de fréquence des AIS, en particulier chez les femmes jeunes. Cette alternative traitement conservateur/radical est au cœur du débat concernant les AIS.

I. LES PARTICULARITÉS DES AIS

Le dépistage par frottis des lésions pré-malignes et malignes du col utérin est un réel succès médical avec, dans les pays dans lesquels il est pratiqué (et encore plus s'il est organisé, ce qui n'est le cas en France que dans de rares régions), une diminution drastique des cancers invasifs selon une étude américaine basée sur les chiffres du réseau de veille épidémiologique SEER (-37 %). Ce dépistage a surtout bénéficié aux lésions malpighiennes (diminution de 42 % des cancers squameux), avec comme corollaire une augmentation de l'incidence des lésions pré-malignes malpighiennes, tandis que l'on a constaté dans ce même travail une augmentation de l'incidence des AIS et un moindre impact du dépistage sur les lésions invasives [2]. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats mitigés :

– le nombre absolu de lésions d'AIS augmente, particulièrement chez les patientes jeunes (25-39 ans) [3] : les changements des comportements sexuels ou le rôle particulier des estro-progestatifs [4] dans le développement des lésions glandulaires pré-malignes sont probablement en cause ;

– le développement endocervical des lésions glandulaires rend le dépistage par frottis moins opérant pour leur diagnostic (risque relatif de présenter un adénocarcinome *versus* un carcinome squameux dans l'audit du dépistage cytologique suédois = 1,59 ; 95 % IC = 1,20-2,11 [5]). À ce titre, le frottis en phase liquide avec cyto-brosse semble plus performant que le frottis par étalement [6], et le dépistage virologique supérieur au dépistage cytologique pour les lésions glandulaires [7].

Les lésions glandulaires sont l'apanage (non exclusif) des HPV α7 (HPV 18, HPV 45, etc.) qui ont probablement un tropisme particulier pour la muqueuse endocervicale : ainsi, Li, dans une analyse mondiale portant sur la répartition des HPV selon le sous-type histologique de cancer, retrouve une prévalence d'HPV 18 de 36,8 % dans les adénocarcinomes *versus* 13,2 % dans les carcinomes squameux, et d'HPV 45 de 5,2 % *versus* 4,4 % respectivement [8]. On note les mêmes chiffres pour ce qui concerne les lésions pré-malignes dans l'étude POBASCAM : la prévalence respective d'HPV 16 et 18 dans les lésions de CIN3 et d'AIS est de 64 % et 13,5 % (CIN3) et de 33,8 % et 66,2 % dans les AIS [9, 10]. On soupçonne également ces HPV α7 d'avoir une capacité oncogénique accrue vis-à-vis de cette muqueuse, avec des lésions plus rapidement évolutives (en particulier HPV 45 [11]) et d'évolution plus péjorative [12] (HPV 45 mais sur un nombre de cas faible).

Les lésions d'AIS prennent certainement naissance au niveau de la jonction squamo-cylindrique [13-15] :

– ceci permet de comprendre que des lésions malpighiennes sont souvent associées aux lésions glandulaires [3, 16], qui sont parfois les seules repérées lors de la colposcopie, la découverte de l'AIS associé étant le fait du pathologiste à qui est confié le conisat (*cf. infra*) ;
– mais elles ont une propension particulière à se développer dans le canal endocervical et à atteindre les cryptes glandulaires d'où :
  • le fait que des lésions invasives soient découvertes sur des pièces opératoires car elles n'étaient pas accessibles à la vision colposcopique [16, 17] ;
  • la réputation de multifocalité des AIS (lésions étagées dans le canal endocervical) probablement en partie usurpée : il s'agirait en fait d'artefacts histologiques liés aux recoupes des cryptes glandulaires [14] ;
  • la nécessité d'avoir une résection large (cylindrectomie), incluant les cryptes glandulaires lors des traitements conservateurs, associée à un curetage de l'endocol.

II. LES ÉLÉMENTS DE LA DISCUSSION THÉRAPEUTIQUE

Un article récent, résultat d'un travail multicentrique (12 CHU français) piloté par l'équipe de Reims, éclaire les difficultés thérapeutiques posées par ces lésions [18] à propos de 121 patientes suivies pendant 42,6 mois présentant un AIS. Le traitement initial a comporté une conisation (à l'anse diathermique dans 53 % des cas, au bistouri lame froide dans 33 % des cas, et au laser dans 9,7 % des cas) et une hystérectomie dans 1,7 % des cas seulement. Ce travail met en exergue :

- l'importance et la difficulté d'obtenir des marges saines : en effet, dans 36 % des cas, les marges ne sont pas *in sano*, avec pour conséquence un taux de lésions résiduelles sur les pièces d'hystérectomies de 46 % contre 18 % en cas de marges saines ;
- la fréquence des lésions malpighiennes associées (60 % de CIN2/3 qui constituent bien souvent le motif princeps de la prise en charge, l'AIS n'étant découvert que sur la pièce de conisation) ;
- la « multifocalité » des lésions (27,5 % des cas).

La méta-analyse de Baalbergen portant sur 41 études dont 3 prospectives [19] insiste sur :

- l'importance des marges négatives en termes de maladie résiduelle *in situ*, maladie invasive associée et risque de récidives ;
- le type de traitement conservateur (électro-résection à l'anse diathermique (ERAD)), et la conisation à la lame froide et son impact sur la qualité des marges et le risque de récidive (Tableau I).

Tableau I - Risques de complications après traitement conservateur des AIS selon le statut des marges et la nature du traitement [19]

% de complications	**Marges +**	**Marges -**
Maladie résiduelle	49,3	16,5
Adénocarcinome invasif	5,9	0,6
Récidive	17	3
Type de traitement conservateur		
Conisation à la lame froide : marges - (récidives)	30 (6-11)	-
ERAD : marges - (récidives)	51 (9-29)	-

À côté du souci de préservation de la fertilité, d'autres arguments militent en faveur d'un traitement conservateur :

– moins de 3 % de lésions *in situ* et moins de 3 ‰ de lésions invasives après conisation avec marges saines [16] ;
– l'existence, malgré l'hystérectomie, de lésions vaginales *in situ* et invasives [20] ;
– le suivi post-conisation plus performant depuis l'avènement des tests HPV [21].

La réflexion sur la prise en charge des AIS s'articule donc autour des points suivants :

– peut-on proposer un traitement conservateur et donc surseoir à l'hystérectomie ? ;
– quel traitement conservateur choisir (ERAD ou conisation à la lame froide) ? ;
– quel suivi après traitement ?

II.a. Le traitement conservateur et le risque de maladie résiduelle ou de récidive

Les facteurs prédictifs d'une maladie résiduelle ou d'une évolution péjorative après traitement conservateur sont dominés par les marges : suivant la méta-analyse américaine portant sur 1 278 patientes traitées de manière conservatrice pour AIS, avec un suivi moyen de 39,2 mois [16], l'existence de marges envahies expose à un risque majeur de lésions résiduelles et de récidives tant *in situ* qu'invasives (Tableau II). On remarque que ces chiffres sont très proches de ceux collectés dans la méta-analyse sus-citée [19]. Ainsi :

– un index de sécurité par rapport aux lésions de plus de 1 cm dans les 3 plans de l'espace semble être le meilleur garant d'une résection de la totalité des lésions [22] : cette condition est réalisée au mieux en privilégiant, à la conisation classique, la cylindrectomie, qui permet de pénétrer plus avant dans le canal endocervical et surtout d'emporter en périphérie les cryptes glandulaires [23] ;
– l'existence de marges positives incite à re-coniser, même si une hystérectomie est *in fine* envisagée, en raison du risque de lésion invasive associée méconnue [19] ;
– en cas de marges *in sano*, la surveillance reste de mise, y compris en cas d'hystérectomie quand il y a risque potentiel de lésions invasives vaginales [20].

Tableau II - L'importance des marges de résections dans les AIS [16]

Suivi = 39,2 mois	Marges +	Marges -	RR (95 %IC)
AIS résiduel sur la re-conisation	52,8 %	20,3 %	4,01 (2,62-6,33)
Adénocarcinome invasif résiduel sur la reconisation	5,2 %	0,7 %	-
AIS dans le suivi post-conisation	19,4 %	2,6 %	2,5 (10,5-6,22)
Adénocarcinome invasif dans le suivi post-conisation	8,9 ‰	2,9 ‰	-

À côté des marges, d'autres éléments prédictifs d'une maladie résiduelle ou récidivante ont été récemment soulignés par une étude de cohorte (n = 298 patientes âgées en moyenne de 31,2 ans, traitées de manière conservatrice (76,5 %) par ERAD) pour des AIS de découverte fortuite de 2,5 mm de taille moyenne, et suivies durant 2,4 ans. À côté des marges, 3 facteurs exposaient à un risque de maladie résiduelle ou récidive (3,7 % de CIN de haut grade, 7,7 % d'AIS et 1 % d'adénocarcinome invasif) : l'âge de plus de 30 ans, une taille d'AIS supérieure à 8 mm et l'existence d'AIS pur sans lésions malpighiennes associées [24].

II.b. Quel traitement conservateur ?

II.b.1. Le curetage endocervical (CEC) est impératif

Le curetage endocervical est incontournable lors du traitement conservateur des AIS, que ce soit par ERAD ou par conisation à la lame froide. Il doit être réalisé avec minutie et beaucoup recommandent l'usage de la curette de Kevorkian. En effet, la positivité d'un curetage endocervical expose à un risque de maladie résiduelle élevé : dans la série d'Anderson [25] portant sur 180 patientes âgées de 34 ans, 13,4 % des patientes avaient un CEC positif, et 60 % d'entre elles avaient alors une maladie résiduelle. Dans une compilation récente de séries permettant d'analyser 166 cas d'AIS ayant bénéficié lors de leur traitement conservateur d'un CEC, Tierney [26] retrouve 86 % de maladie résiduelle à type d'AIS en cas de CEC positif et 8 % d'adénocarcinome invasif. Dans ce travail, il faut toutefois retenir qu'un CEC négatif ne permet pas d'exclure une maladie résiduelle (26 % d'AIS en cas de CEC négatif et 0,7 % d'adénocarcinome invasif).

II.b.2. Le choix du traitement conservateur

De très nombreuses publications ont confronté, dans les AIS, le traitement par ERAD et la conisation à la lame froide [25, 27-29] : une tendance se dégage en faveur de la conisation à la lame froide qui permettrait d'obtenir plus sûrement des marges saines (65 % avec la lame froide *versus* 44 % avec l'ERAD [25] ; ceci est compréhensible tant nous savons tous que les pièces opératoires sont plus conséquentes avec les lames froides que lorsque l'on utilise les anses de résection. Toutefois, la littérature reste partagée et deux publications permettent de mieux comprendre ces résultats disparates :

- une compilation de 21 études [30] réunissant 917 patientes a comparé marges positives et lésions résiduelles selon le type de conisation (lame froide : n = 463, ERAD : n = 327, conisation laser : n = 127) dans le cadre d'une procédure **diagnostique** : en cas de conisation à la lame froide, 26 % de marges positives et 18 % de lésions résiduelles, *versus* en cas d'ERAD, 40 % de marges positives et 16 % de lésions résiduelles ;
- un deuxième travail [31] a comparé rétrospectivement conisation à la lame froide (n = 48 avec un volume moyen de conisat de 4,3 cm^3) et ERAD (n = 30, volume moyen du conisat de 3,0 cm^3 sans différence significative de volume) dans le cadre d'une procédure **thérapeutique** : aucune différence n'a été retrouvée dans les 2 groupes en termes de marges positives, reprises chirurgicales, découverte d'adénocarcinome invasif sur le conisat, récidive invasive ou *in situ* ;
- en réalité, plus important que la technique elle-même est le fait que l'opérateur sache avant l'intervention qu'existent des lésions glandulaires le conduisant à effectuer, quel que soit l'instrument, une résection plus large.

L'âge de la patiente est un élément déterminant pour le traitement conservateur, puisque ce traitement sera envisagé plus souvent (mais pas exclusivement) chez les patientes jeunes ayant un désir de grossesse : un travail [29] a comparé chez des patientes pour lesquelles le diagnostic préopératoire d'AIS était posé (donc en procédure thérapeutique), la conisation à la lame froide (n = 58, âge moyen de 25 ans, conisat de 1,48 cm de hauteur) à l'ERAD (n = 54, âge moyen de 26 ans, hauteur du conisat de 0,78 cm laissant supposer que les lésions étaient moins étendues), sans trouver de différences majeures entre les deux techniques, avec 64 % de marges négatives et 27 % de lésions résiduelles sur les reprises chirurgicales avec la lame froide et 56 % de marges positives et 21 % de lésions résiduelles en cas d'ERAD.

II.c. Quel suivi post-thérapeutique ?

La littérature est peu diserte sur le sujet du suivi des AIS traités : un travail italien s'est intéressé aux facteurs prédictifs de récidive et de guérison chez 166 patientes traitées d'un AIS (119 cas de traitement conservateur) :

- 15 patientes ont présenté une récidive (dont 8 sur un mode invasif) ;
- toutes les récidives sont survenues dans les 3 ans ;
- 4 variables prédisaient en analyse unie et multi-variée la guérison : un frottis normal, un test HPV négatif, une colposcopie normale dans le suivi et une conisation « au large » ;
- 3 variables étaient associées à une récidive : des marges non *in sano*, une jonction non visible en colposcopie et un test HPV positif dans le suivi (seule variable retenue en analyse multivariée).

En attendant les futures recommandations françaises 2018 sur le suivi des lésions précancéreuses du col utérin, les recommandations américaines [32] proposent d'associer un test HPV, un frottis et une colposcopie tous les 6 mois durant 3 ans, puis, ensuite, un frottis annuel à vie (frottis cervico-utérin en cas de traitement conservateur et frottis du fond vaginal en cas d'hystérectomie [20]).

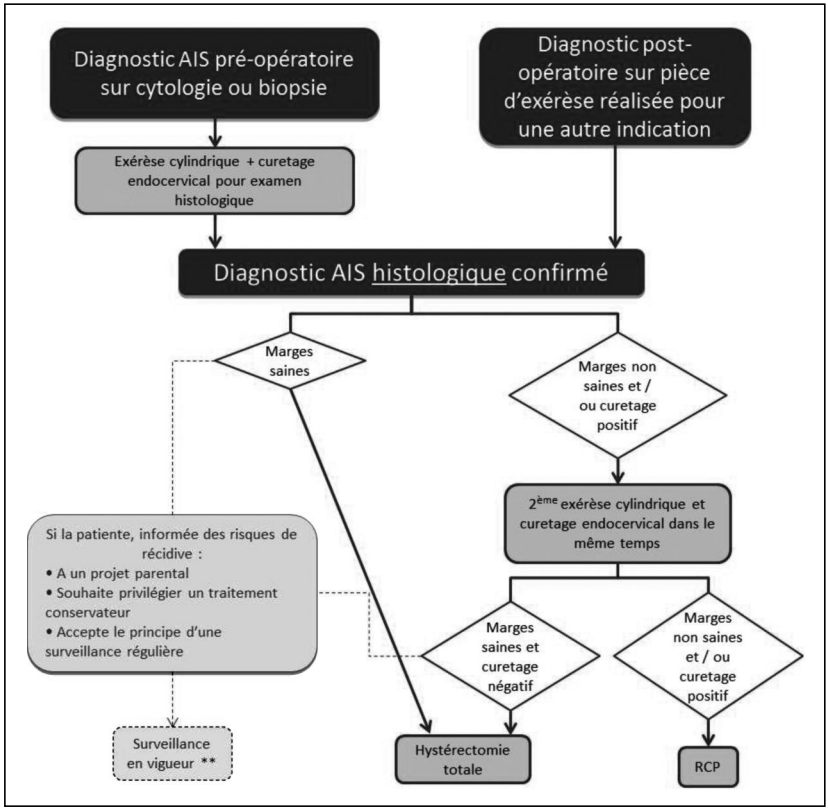
III. QUEL TRAITEMENT POUR LES AIS ? LES RECOMMANDATIONS FRANCAISES 2017 DE L'INCa

Les recommandations du groupe de travail réuni par l'Institut national du cancer (INCa) reposent sur un avis d'expert (Figure 1) dont les points principaux méritent d'être soulignés :

- l'exérèse cylindrique et le CEC sont impératifs pour confirmer le diagnostic histologique d'AIS (donc pas d'hystérectomie sans conisation préalable, y compris en cas de reprise chirurgicale avec marges et CEC de nouveau positifs) ;
- si la cylindrectomie et le CEC permettent d'affirmer des marges saines, un traitement conservateur peut être proposé si la patiente, dûment informée, a un désir de grossesse et accepte le suivi ultérieur, en retenant toutefois que l'hystérectomie est l'option première.

Reste le cas particulier de la grossesse associée à un AIS, pour lequel une seule publication existe [33] ne rapportant que 11 cas dont 5 ont été traités par conisation à la lame froide : 2 patientes présentaient des lésions d'AIS résiduel en post-partum et aucune n'a souffert de complications ; parmi les 6 patientes surveillées, une a présenté un adénocarcinome invasif en post-partum. La découverte d'un AIS lors de la grossesse impose une décision au cas par cas avec un couple informé : la colposcopie est certainement un élément décisionnel fondamental et mérite d'être réalisée par un spécialiste référent, tout doute d'invasion devant conduire à une conisation. Si le diagnostic d'AIS peut être affirmé, l'abstention thérapeutique (sous couvert d'un contrôle colposcopique durant la grossesse) est raisonnable avec une réévaluation complète en post-partum.

Figure 1 - Les recommandations 2017 de l'INCa concernant la prise en charge des AIS



CONCLUSION

La prise en charge des AIS repose sur un diagnostic préopératoire fiable, ce qui est loin d'être la règle, car ces lésions sont de diagnostic colposcopique difficile (le colposcopiste peut être « aveuglé » par des lésions malpighiennes évidentes, les lésions glandulaires sont à développement endocervical, donc moins accessibles à l'exploration visuelle, le frottis est plus volontiers pris en défaut en cas de lésions glandulaires, la séméiologie colposcopique est parfois difficile). La règle incontournable est la réalisation d'une conisation associée à un CEC, avant tout choix thérapeutique : une cylindrectomie est requise, permettant au mieux d'assurer des marges saines y compris au niveau des cryptes glandulaires. Le traitement conservateur peut être raisonnablement proposé chez des patientes qui souhaitent une grossesse et acceptent un suivi rigoureux : dans tous les autres cas une hystérectomie reste la règle, hystérectomie qui ne peut être proposée qu'après avoir acquis la certitude histologique que des lésions invasives ne sont pas associées. Il convient enfin de rappeler que le dépistage par frottis de ces lésions reste imparfait et que la prévention primaire vaccinale est à notre disposition avec des preuves d'efficacité solides et des innovations portant sur l'extension de la protection conférée par les futurs vaccins.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent 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] Pison G. France 2009 : l'âge moyen a la maternite atteint 30 ans. Population et Sociétés 2010;465:1-4.

[2] 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.

[3] van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM. Increasing incidence of invasive and *in situ* cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. Cancer Med. 2017;6:416-23.

[4] Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006;98:303-15.

[5] Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, *et al.* Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst 2008;100:622-9.

[6] Rozemeijer K, van Kemenade FJ, Penning C, Matthijsse SM, Naber SK, van Rosmalen J, *et al.* Exploring the trend of increased cervical intraepithelial neoplasia detection rates in the Netherlands. J Med Screen 2015;22:144-50.

[7] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014;383:524-32.

[8] 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.

[9] Bulk S, Berkhof J, Bulkmans NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, *et al.* Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. Br J Cancer 2006;94:171-5.

[10] Bulkmans NW, Bleeker MC, Berkhof J, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. Int J Cancer 2005;117:177-81.

[11] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, *et al.* 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.

[12] 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.

[13] Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 36 cases. Gynecol Oncol 1989;35:1-7.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma *in situ*. Gynecol Oncol 2002;86:361-4.

[18] Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S, Quéreux C. Persistance et récidives des adénocarcinomes *in situ* : à propos d'une série rétrospective multicentrique de 121 cas. Gynecol Obstet Fertil 2008;36:616-22.

[19] Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix--a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2014;24: 1543-8.

[20] Krivak TC, Retherford B, Voskuil S, Rose GS, Alagoz T. Recurrent invasive adenocarcinoma

after hysterectomy for cervical adenocarcinoma *in situ*. Gynecol Oncol 2000;77:334-5.

[21] Mergui J, Levêque J. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin. Gynecol Obstet Fertil 2009;36: 441-7.

[22] 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.

[23] Graesslin O, Dedecker F, Collinet P, Jouve E, Urbaniack D, Leroy JL, *et al*. Prise en charge de l'adénocarcinome *in situ* du col utérin. Gynecol Obstet Fertil 2006;34:1178-84.

[24] Munro A, Codde J, Spilsbury K, Steel N, Stewart CJ, Salfinger SG, *et al*. Risk of persistent and recurrent cervical neoplasia following incidentally detected adenocarcinoma *in situ*. Am J Obstet Gynecol 2017;216(3):272.e1-7.

[25] Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, *et al*. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma *in situ* of the cervix. Gynecol Oncol 2013;129:513-6.

[26] 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.

[27] 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.

[28] Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, *et al*. The safety of conization in the management of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. J Gynecol Oncol 2011;22: 25-31.

[29] van Hanegem 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.

[30] Hiramatsu K, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Morii E, Enomoto T, *et al*. Conization using the Shimodaira-Taniguchi procedure for adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;168:218-21.

[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] 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 Low Genit Tract Dis 2007;11:223-39.

[33] Lacour RA, Garner EIO, Kelly LM, Ashfaq R, Schorge JO. Management of cervical adenocarcinoma *in situ* during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1449-51.

Impact obstétrical des traitements du col utérin : mise au point

X. CARCOPINO
(Marseille)

Mots clés : lésion intraépithéliale, traitement, conisation, prématurité, résection à l'anse.

INTRODUCTION

L'impact obstétrical du traitement des lésions intraépithéliales (LIE) du col de l'utérus a été réellement mis en évidence en 2006 avec la publication dans le *Lancet* d'une méta-analyse qui avait montré que les patientes ayant eu un traitement par exérèse (conisation ou résection à l'anse diathermique (RAD)) d'une LIE étaient exposées à un risque d'accouchement prématuré significativement augmenté [1]. Mais surtout, cette méta-analyse avait montré que ce type de complications n'était pas observé après un traitement destructeur,

Hôpital Nord - AP-HM - Service de gynécologie-obstétrique
Chemin des Bourrely - 13015 Marseille

Correspondance : xcarco@free.fr

comme par exemple la vaporisation laser. Deux ans plus tard, une autre méta-analyse renforçait ces résultats en montrant que les traitements d'exérèse étaient bel et bien associés à un risque d'accouchement prématuré, mais surtout à un risque d'accouchement prématuré sévère et à une augmentation significative de la morbi-mortalité périnatale [2]. Au fil du temps et des études de ces dernières années, l'impact des traitements d'exérèse sur le risque d'accouchement prématuré a été renforcé. Mais surtout, il a été évoqué que le facteur déterminant du risque de prématurité secondaire, plus que le traitement lui-même, pourrait être l'importance de celui-ci, et en particulier la hauteur de la conisation réalisée et le volume de col retiré [3-6]. Aujourd'hui, on sait donc que les traitements des LIE du col de l'utérus sont associés à un risque accru de prématurité lors d'une grossesse ultérieure avec la morbidité et la mortalité périnatale qui en découle. Ce risque serait directement lié à l'importance du geste réalisé.

I. MISE EN ÉVIDENCE RÉCENTE DE L'IMPACT DES TRAITEMENTS DESTRUCTEURS

Une récente méta-analyse, portant sur 71 études différentes, publiée dans le *British Medical Journal* apporte d'importantes précisions sur les complications obstétricales du traitement des LIE du col de l'utérus [7]. En particulier, cette étude confirme l'augmentation significative du risque de prématurité après le traitement d'une LIE du col utérin. Tous types de traitement confondus, le risque d'accouchement prématuré (< 37 SA) serait de 10,7 % après traitement contre 5,4 % pour la population féminine générale (RR = 1,78 ; IC à 95 % = 1,60-1,98). Les risques d'accouchement prématuré avant 32 SA et avant 28 SA sont eux aussi augmentés, puisque plus que doublés (RR = 2,40 ; IC à 95 % = 1,92-2,99, et RR = 2.54 ; IC à 95 % = 1,77-3,63, respective-ment). Mais cette étude apporte de nouveaux éléments avec, en particulier, un risque de prématurité, certes, plus important après un traitement d'exérèse, mais qui est également augmenté par les traitements destructeurs tels que la vaporisation laser (RR = 1,46 ; IC à 95 % = 1,27-1,66) [7]. Enfin, en plus du risque d'accouchement prématuré, on note également une augmentation du risque de rupture prématurée des membranes, de chorioamniotite, de petit poids de naissance, d'admission en réanimation néonatale et de mortalité périnatale après le traitement des LIE.

II. UNE MORBIDITÉ OBSTÉTRICALE DIRECTEMENT LIÉE À L'IMPORTANCE DU GESTE RÉALISÉ

Les données récentes de la littérature confirment ce que nous suspections depuis plusieurs années ; à savoir que, plus que le traitement lui-même, l'élément clé du risque ultérieur de prématurité est l'importance du geste réalisé en termes de hauteur et de volume de col retiré ou détruit [7]. Le risque obstétrical ultérieur est, de ce fait, plus important pour les traitements d'exérèse (conisation, RAD) que pour les traitements destructeurs [7]. Ce risque augmenterait de façon proportionnelle avec la hauteur du traitement réalisé, sans pour autant pouvoir déterminer une valeur seuil minimale à partir de laquelle ce risque devient significatif [5, 7]. Par contre, un volume de col réséqué et/ou détruit supérieur à 3 ml serait associé à une augmentation significative du risque de prématurité [7, 8]. Ce risque augmenterait également avec le nombre de traitements réalisés et serait donc plus important pour les patientes ayant eu plusieurs traitements que pour les patientes n'en ayant eu qu'un seul [7].

III. OPTIMISATION DU TRAITEMENT DES LIE

En confirmant l'impact négatif des traitements des LIE sur le devenir obstétrical, les données de la littérature illustrent plus que jamais l'importance de mettre en œuvre tous les moyens possibles pour optimiser la prise en charge de nos patientes. Avec près de 30 000 conisations réalisées chaque année, et un âge de fertilité maximale superposé à l'âge moyen du diagnostic des LIE, il est essentiel que :

1. les indications de traitements soient bien posées, en évitant au maximum de traiter les LIE de bas grade et bien évidemment les conisations « blanches » ;
2. les gestes thérapeutiques soient optimisés en termes de marges et de dimensions.

CONCLUSION

Nous ne pouvons qu'insister sur l'importance de la réalisation des traitements des LIE sous guidage colposcopique systématique qui, en réduisant significativement les dimensions, la hauteur et le volume de résection sans modifier le taux de marges non saines permet très probablement de minimiser l'impact obstétrical futur de ces traitements sans toutefois en compromettre l'efficacité [9-12]. Ceci se vérifie d'ailleurs sur les résultats observés en Angleterre, où les traitements des LIE sont systématiquement réalisés sous guidage colposcopique direct par des colposcopistes expérimentés sans qu'une augmentation de la prématurité secondaire n'ait été observée [13]. Quand on sait qu'en France, près de 70 % des traitements sont réalisés sans aucune utilisation du colposcope, il est urgent que nous fassions cette démarche de qualité [14, 15]. Enfin, ces résultats illustrent l'importance que les comptes rendus d'analyse histologique des pièces de conisation et de RAD précisent systématiquement la hauteur et le volume du geste réalisé.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet Lond 2006;367(9509):489-98.

[2] 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.

[3] 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 Int J Obstet Gynaecol 2010;117(12):1468-74.

[4] Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou S-M, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, *et al.* Proportion of cervical excision for cervical intra-epithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2015;128(2):141-7.

[5] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, *et al.* The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2012; 119(6):685-91.

[6] 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 Int J Obstet Gynaecol 2013;120(4):472-8.

[7] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;354:i3633.

[8] Carcopino X, Mancini J, Prendiville W, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, *et al.* The Accuracy of Large Loop Excision of the Transformation Zone Specimen Dimensions in Determining Volume: A Multicentric Prospective Observational Study. J Low Genit Tract Dis 2017; 21(2):120-4.

[9] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, *et al.* Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. J Low Genit Tract Dis 2016;20(1):15-21.

[10] 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.

[11] Carcopino X, Mancini J, Charpin C, Grisot C, Maycock JA, Houvenaeghel G, *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(5):1087-94.

[12] Heineman M, Mancini J, Villeret J, Agostini A, Houvenaeghel G, Boubli L, *et al.* Treatment failure following excision therapy of CIN: the impact of direct colposcopic vision during procedure. Arch Gynecol Obstet 2016; 293(4):825-31.

[13] Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, *et al.* Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. BMJ 2012;345:e5174.

[14] Einaudi L, Boubli L, Carcopino X. [Evaluation of practices of excisional therapies for CIN: An audit of surgery rooms from Marseilles' area]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015; 44(9):877-83.

[15] Einaudi L, Boubli L, Carcopino X. [How are excisional therapies for CIN performed in France? A national audit]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015;44(5):403-10.

Comment réaliser une vaporisation laser ?

K. Ardaens
(Lille)

Mots clés : laser, traitement destructeur, technique

INTRODUCTION

La vaporisation laser est une alternative thérapeutique parmi les différentes options possibles pour la prise en charge des pathologies HPV-induites de la sphère génitale. La technique, en elle-même, est relativement simple et le temps d'apprentissage court. Le traitement des lésions cervicales requiert surtout une parfaite maîtrise de la colposcopie et un bilan préthérapeutique complet. Le traitement des lésions vaginales répond aux mêmes exigences. Quant à la pathologie périnéale, elle fera l'objet également d'un examen clinique rigoureux en gardant toujours à l'esprit la possibilité de méconnaître une lésion plus sévère. Sa réalisation est sans doute en pratique la plus simple.

CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Service de gynécologie médicale
Avenue Eugène Avinée - 59000 Lille

Correspondance : kattyardaens@orange.fr

I. PRINCIPES DE BASE

Le laser (*light amplification by stimulated emission of radiation*) utilisé en gynécologie est le laser CO_2. Le laser Argon a été utilisé dans les années 1980 mais abandonné très rapidement. Le rayonnement laser est émis par un corps physique (le CO_2) soumis à un champ électromagnétique intense. Il est situé dans l'infrarouge (10,6 µm) et donc invisible pour l'œil humain. Il est guidé par le faisceau d'un laser hélium néon de très faible puissance et dont l'émission se fait dans le rouge (0,633 µm) ce qui le rend visible.

Le rayon laser CO_2 véhicule de très fortes densités d'énergie qui seront focalisées sur une très petite surface [1]. L'effet est essentiellement thermique : la lumière est transformée en chaleur après absorption et diffusion à l'intérieur des tissus. La température souhaitée est supérieure à 100° C (ce qui est atteint en 1/10e de seconde). Il y a alors volatilisation du tissu qui part en fumée. Vers 80° C, il y a nécrose de coagulation et rétraction des tissus qui permet l'hémostase.

Le laser va provoquer différentes réponses tissulaires :

– au centre, au niveau de l'impact du rayon, la vaporisation de l'eau intracellulaire aboutit à l'éclatement des cellules dont les débris sont carbonisés ou volatilisés : on obtient un cratère ;
– en périphérie immédiate, on observe une nécrose de coagulation de 50 à 100 µm, ce qui assure l'hémostase des vaisseaux de calibre inférieur à 50 µm ;
– plus en périphérie, il y a déshydratation et tassement cellulaire liés au phénomène de conduction thermique sur 100 à 250 µm.

La pénétration du rayonnement laser est déterminée par la teneur en eau des tissus, mais ne dépasse généralement pas 0,1-0,5 mm. Les altérations thermiques ne sont pas observées au-delà de 0,5 mm, d'où une préservation idéale de la vascularisation et du chorion et une cicatrisation optimale.

II. MATÉRIEL

Les industriels ont commercialisé différents lasers dont les performances semblent comparables. L'auteur travaille sur 3 lasers différents avec une efficacité identique. Par contre, il est possible que d'un laser à l'autre, les puissances utilisées ne soient pas rigoureusement

transposables, d'où la nécessité d'une évaluation en « *live* » de la puissance de la machine.

Outre le laser proprement dit, il faut disposer de spéculum idéalement noir (afin de minimiser le risque de réflexion du faisceau laser), à cheminée, d'un aspirateur de fumée et du matériel propre au colposcopiste patenté : acide acétique, lugol, coton, pinces longuettes (Chéron), spatules d'Ayre pour orienter le col, cotons-tiges.

Les lunettes sont indispensables pour le personnel soignant et la patiente. Le colposcopiste sera protégé par son colposcope. Le port du masque est également nécessaire pour le thérapeute, en première ligne, en raison du risque théorique d'inhalation de particules tissulaires infectées.

III. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

La grande qualité du laser comparé aux autres traitements destructeurs (cryothérapie) ou médicamenteux (imiquimod, podophyllotoxine) est la précision du geste. Celui-ci sera réalisé sous contrôle colposcopique constant pour les lésions cervicovaginales, d'où une parfaite évaluation de la surface détruite et de la profondeur de destruction.

Ce traitement est rapide, le plus souvent réalisé sans anesthésie, sauf pour les lésions périnéales, et en soins externes.

Son inconvénient majeur, outre son coût, est celui de l'absence de pièce opératoire d'où la nécessité d'une rigoureuse évaluation préthérapeutique.

IV. INDICATIONS

Elles feront l'objet d'un exposé spécifique.

V. RÉALISATION PRATIQUE

Trois paramètres sont sous contrôle de l'opérateur :
– la puissance du tir de 7 à 25 watts (W), selon les machines, et la lésion à traiter : le plus souvent entre 10 et 20 W ;
– le mode d'impulsion continu ou discontinu, en pratique on choisira le mode continu ;
– le réglage de la focale qui détermine la largeur du spot et la densité de puissance au cm^2 : plus on focalise, plus le spot est étroit, plus on creuse, voire on coupe, plus on s'expose à des risques de saignements. En défocalisant, le spot est plus large, on creuse moins, on obtient un effet de coagulation. Il faut donc trouver un juste milieu qui repose sur une certaine expérience.

Une information complète doit être délivrée à la patiente sur le principe, les avantages et inconvénients de la technique, les modalités pratiques, les suites et les complications possibles. Une lettre d'information sera remise.

V.a. Les lésions cervicales de bas grade et de haut grade

L'obsession première du thérapeute est de ne pas sous-estimer la lésion qui va partir en fumée d'où la nécessité d'un diagnostic formel et d'une parfaite visualisation de la jonction. Notre propos n'est pas de revenir sur les indications limitées des traitements destructeurs des lésions de haut grade.

En pratique, on préférera traiter en début de cycle, après les règles pour diminuer le risque de greffes de cellules endométriales. En milieu de cycle, la glaire peut s'avérer gênante. La prise de progestatifs pourrait favoriser les sténoses du col d'après l'expérience de certains confrères. On peut être amené à modifier la contraception, à arrêter les progestatifs pour favoriser l'extériorisation de la jonction et la sécurité du geste, mais attention aux mauvaises surprises chez ces femmes souvent jeunes…

La séance commencera par la répétition de l'examen colposcopique afin de repérer la jonction et la zone de transformation à traiter.

Dans notre expérience, la puissance utilisée se situe autour de 15 W, sur le mode continu ; l'utilisation en mode discontinu est possible mais avec une fréquence de pulses très élevée [1]. La largeur du spot souhaitable est de 1,5-2 mm.

On commencera par circonscrire la zone de transformation définie par la limite interne de la zone lugol positive. En effet, avec la chaleur ambiante, le lugol a tendance à s'évaporer et les limites de la zone de transformation peuvent disparaître progressivement. On démarrera, ensuite, la destruction proprement dite par la lèvre postérieure afin de ne pas être gêné par d'éventuels saignements. Progressivement, on atteindra ainsi la jonction ; puis, on procédera à la destruction de la zone de transformation de la lèvre antérieure.

Il faut procéder par balayage permanent afin d'éviter la formation de crêtes dans le fond du cratère, on s'efforcera de réaliser un balayage uniforme dans le but d'obtenir un fond « plat » et un résultat final en forme de cupule. L'aspect peut sembler en fin de séance assez similaire à celui obtenu après conisation.

La profondeur de destruction repose sur des notions morphométriques [2] : la profondeur moyenne des cryptes glandulaires envahies par la dysplasie, tout grade confondu, est de 1,24 mm ; la profondeur maximale observée sur des pièces de conisation étant de 5,22 mm. Selon les auteurs [2,3], une profondeur de destruction de 3,80 mm à 4,8 mm permet d'atteindre 99,7 % de la totalité des CIN. La profondeur des glandes atteintes semble également varier avec la sévérité de la dysplasie : de 0,42 mm pour les CIN1 à 1,35 mm pour les CIN3. L'âge des patientes impacterait également la profondeur des glandes : de 1,61 mm en moyenne pour les femmes de 41-50 ans à 0,64 mm pour les plus jeunes.

Il faudra donc moduler son geste en fonction de la pathologie : 3 mm environ pour les bas grades et 5-7 mm pour les hauts grades, ce qui laisse une marge de sécurité [4]. Afin d'évaluer au mieux la précision du geste, on s'aidera d'un coton-tige marqué à 3, 5 ou 7 mm, pour mesurer la profondeur du cratère souhaité.

Les complications immédiates se résument à la survenue de saignements, rarement importants, et qui se maîtrisent avec le laser lui-même : on défocalisera le rayon afin d'obtenir un effet de coagulation ; dans notre expérience, il n'a jamais été utile de recourir au bistouri électrique.

Le traitement s'effectue sans anesthésie, les scores de douleur sont évalués autour de 4-5. Une méta-analyse récente n'objective pas d'intérêt à une prémédication orale contre la douleur [5]. Seule l'injection intracervicale d'une association lidocaïne-adrénaline ou pilocaïne-felypressin permet une diminution de la douleur avec un niveau de preuve modeste.

Les suites sont simples, pas de traitement local le plus souvent. On préconisera une période d'abstinence sexuelle d'une quinzaine de jours.

Les chances de succès, en une seule séance, avoisinent les 90-95 % pour la majorité des auteurs [6-8]. Par contre, si on exprime les résultats en termes de clairance de l'HPV (*human papillomavirus*), ils sont moins favorables avec seulement 64 % de tests négatifs à 1 an. Il est à noter que, parmi les patientes qui restaient HPV+, 80% présentaient un HPV différent de l'HPV initial. Les facteurs de risque d'échec thérapeutique sont les antécédents d'électro-résection, une profondeur de destruction inférieure à 5 mm [5] (il s'agissait de CIN2) et la taille de la lésion (> 3 quadrants) [9].

Les complications sont globalement rares, notamment les sténoses.

V.b. Les lésions vaginales : VaIN de bas grade et de haut grade

La difficulté du traitement des lésions vaginales est liée à son anatomie. En effet, l'efficacité du rayon laser repose sur un abord perpendiculaire à la cible or, pour le vagin, le rayon est plutôt tangentiel et il faut donc se livrer à des manipulations diverses afin de pallier ce handicap naturel. La séance commencera par un examen colposcopique pour le repérage des lésions, l'usage du lugol à 5 % permet de mieux définir les zones à traiter.

En raison de l'origine embryologique différente de la moitié supérieure et inférieure du vagin, le traitement est quasi indolore pour la partie supérieure (score < 3), alors que plus on descend dans la cavité vaginale, plus la douleur sera ressentie et il sera alors nécessaire de recourir à une anesthésie locale voire générale en fonction de l'étendue des lésions.

L'épithélium vaginal étant dénué de glandes, la profondeur de destruction restera superficielle aux environs de 1 mm et la puissance utilisée de l'ordre de 7-10 W.

Les taux de guérison varient de 62 à 100 % selon les auteurs [10,11]. Plusieurs séances peuvent être nécessaires et la surveillance prolongée.

Les complications sont exceptionnelles, nous n'avons jamais eu à déplorer d'hémorragies. Outre les conseils concernant les rapports sexuels à différer de 2 semaines, un traitement local par œstrogènes (par exemple, estriol) pendant une dizaine de jours est prescrit afin d'obtenir une réparation optimale.

V.c. Les lésions externes, condylomes, VIN de haut grade indifférenciés

Le traitement se fera obligatoirement sous anesthésie locale ou générale selon l'étendue des lésions et de l'association à des lésions intracavitaires, notamment intra-anales.

En cas d'anesthésie locale, nous avons toujours recours à une prémédication par une crème à la lidocaïne-procaïne à raison de 5 à 10 g (1 ou 2 tubes), selon la surface à traiter, 10-15 min avant la séance.

La puissance utilisée varie, en fonction de l'épaisseur des lésions, de 7 à 15 W. Des études morphométriques ont permis de préciser la profondeur de l'épithélium dysplasique au niveau vulvaire [12] : elle est estimée, tout grade confondu, à 0,52 ± 0,23 mm avec un maximum retrouvé à 1,9 mm. Des nuances sont à apporter en fonction du territoire concerné : en zone pileuse, en raison de l'atteinte possible des annexes pilosébacées, la profondeur varie de 1 à 3,4 mm maximum, en moyenne 1,9 mm ± 0,84. La destruction recommandée est ainsi de 1 mm en zone muqueuse ce qui permettrait d'éliminer 90 % des lésions. En territoire pileux, il est conseillé de creuser à 2 mm. En ce qui concerne les marges latérales, elles varient de 3 à 5 mm selon les auteurs [13,14], voire 10 mm pour d'autres [15].

Une des difficultés repose sur le repérage des limites des lésions à traiter : certains utilisent l'acide acétique à 5 %, d'autres le bleu de toluidine. De notre côté, nous utilisons simplement le colposcope.

Les taux de succès avoisinent les 77 % après une seule séance et 97 % après 2 séances. Par contre, les récidives sont fréquentes, 35 % à 1 an et 50 % à 5 ans [13,14]. Les complications postopératoires sont exceptionnelles. Nous n'en avons déploré aucune, en dehors de possibles surinfections.

Les soins postopératoires reposent sur une désinfection locale associée à une crème cicatrisante à base d'acide hyaluronique ou de sucralafte et sulfate de cuivre, plus rarement à de la sulfadiazine en cas de surinfection. La prescription d'antalgiques per os peut être nécessaire, en cas de surfaces lésionnelles importantes.

V.d. Les lésions intra-anales (condylomes acuminés)

Nous n'avons pas l'habitude de traiter les lésions intra-anales de haut grade qui seront confiées au proctologue. En ce qui concerne les condylomes, la problématique est celle de l'anesthésie locale qui répond aux mêmes exigences que les lésions périnéales, mais les

injections peuvent être très douloureuses et motivent souvent le recours à l'anesthésie générale. La profondeur de destruction est de 1 mm, les condylomes ne pénétrant pas dans la sous-muqueuse.

Il ne faudra pas hésiter à prescrire des laxatifs à base de paraffine afin de faciliter l'exonération et des antalgiques dans les suites opératoires.

CONCLUSION

Sous couvert d'indications bien posées, le laser CO_2 est un moyen thérapeutique très efficace, rapide, sûr et précis qui garde toute sa place en gynécologie. Il présente des avantages indéniables par rapport aux autres traitements destructeurs des lésions précurseurs de la filière génitale. Ses indications sont limitées dans les hauts grades de localisation cervicale. Son maniement relativement facile et ses complications exceptionnelles en font un outil indispensable.

Ses inconvénients sont l'absence de pièce opératoire, son coût et ses difficultés d'accès, la disponibilité des lasers étant relativement limitée.

Enfin, la première qualité requise chez le thérapeute-laseriste est celle d'une excellente expérience en colposcopie.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Abdelman MR, Tsal LJ, Tangchitnob EP, Kahn BS. Laser technology and applications in gynaecology. J Obstet Gynaecol 2013;33(3):225-31.

[2] Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvment by intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1980;55:546-50.

[3] Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the utérine cervix. Obstet Gynecol 1982;60:210-4.

[4] Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cerviacl precancers: back to basics. Obstet Gynecol 2014;123(6):1339-43.

[5] Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. Cochrane Database Syst Rev2016; (7):CD0006120.

[6] Yoon BS, Seong SJ, Song T, Kim ML, Kim MK. Risks factors for treatment failure of CO2 laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2. Arch Gynecol Obstet 2014;290(1):115-9.

[7] Burke L, Covell L, Antonioli D. Carbon dioxid laser therapy of cervical intraepithelial neoplasia : factors determining success rate. Lasers Surg Med 1980;1(2);113-22.

[8] Vetrano G, Ciolli P, Carboni S, Scardamaglia P, Aleandri V, Verrico M, Corosu R. Laser vaporization in the management of CIN. Eur J Gynaecol Oncol 2010;31(1):83-6.

[9] Higgins RV, van Nageli JR Jr, Donaldson ES, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ. The efficacy of laser ablation in the cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1990; 36(1):79-81.

[10] Rhodes ED, ChenevertL, Munsell M; Vaginal Intraeptihelial neoplasia (VaIN2/3): comparing clinical outcomes of treatment with intravaginal estrogen. J Low Genital Tact Dis 2014;18(2):115-21.

[11] Yalcin OT, Rutheford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. Eur J Obstet Gynacol Repod Bio 2003;106(1);64-8.

[12] Benedet JL, Wilson PS, Matison J. Epidermal thickness and skin appendage involvment in vulvar intraepithelial neoplasia.

[13] Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisionnal, destructive and combined techniques. J Reprod 2002;47(11): 913-8.

[14] Leufflen L, Baerman P Jr, Rauch P, Routiot T, Bezdetnava L, Guillemin F, *et al*. Treatment of vulvar intraeptithelial neoplasia with CO2 laser CO2 vaporization and excision surgery. J Low Genital Tract Dis 2013;17(4):446-51.

[15] Hoffman MS, Pinelli DM, Finan M, Roberts WS, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization for Vulvar Intra Epithelial neoplasia III. J Reprod Med 1992;37(2):135-7.

Comment réaliser une résection à l'anse diathermique

J. Gondry *, J. Chevreau, S. Lanta, C. Muszynski
(Amiens)

Résumé

Le traitement des lésions intraépithéliales du col utérin est aujourd'hui le plus souvent réalisé à l'aide d'une anse diathermique. Ce geste simple et rapide est pratiqué très fréquemment. Il faut avoir un geste à la fois « carcinologique » réalisant l'exérèse totale de la lésion, mais également « économe » si l'on veut en limiter les conséquences délétères. Les complications obstétricales sont bien documentées aujourd'hui et sont directement en relation avec la hauteur (et sans doute le volume) de la pièce opératoire. Il est impératif de minimiser ces risques en réduisant le volume d'exérèse. Ceci impose une parfaite reconnaissance de la topographie de la lésion et donc une exérèse sous contrôle colposcopique. Il s'agit donc d'un geste colposcopique plus que d'un geste chirurgical.

Mots clés : conisation, anse diathermique, accouchement prématuré

CHU Amiens - Site Sud - Service de gynécologie-obstétrique - 80054 Amiens

* Correspondance : gondry.jean@chu-amiens.fr

INTRODUCTION

La résection à l'anse diathermique est un geste fréquemment réalisé en France puisqu'on en trouve 30 000 dans les données du programme de médicalisation des systèmes d'information en 2013.

L'anse diathermique a pris le pas sur les conisations au bistouri froid ou au laser. Ces résections sont encore souvent réalisées par des chirurgiens non colposcopistes et la résection doit être strictement limitée à la lésion, ce qui suppose une compétence colposcopique comme le recommande la charte de qualité en pathologie cervico-vaginale (Tableau 1).

Tableau I - Performance de l'opérateur en fonction de son expertise [16]

	Marges positives	**%**	
Interne	97	22 %	
Gynécologue sénior	138	16 %	
Référent	124	5 %	p < 0,001

I. TECHNIQUE

I.a. Principe général

Les lésions intraépithéliales de haut grade (anciens CIN 2 et 3) et les adénocarcinomes *in situ* du col utérin sont liés à des infections par un HPV (*Human Papilloma Virus*) oncogène au niveau des cellules basales et de réserve de la zone de transformation.

L'exérèse de la lésion doit être suffisamment profonde pour garantir la résection de la totalité des cryptes glandulaires potentiellement envahies, une profondeur de 5 à 7 mm est ainsi classiquement requise (Figures 1 et 2). L'obtention d'une exérèse en marges saines permet une réduction du risque de récidive [1].

Ainsi, la résection doit passer à au moins 2 mm en dehors de la lésion de haut grade en périphérique, et à 5 mm minimum en profondeur, d'où l'importance d'une évaluation lésionnelle peropératoire précise ainsi que de la ligne de jonction. Cette jonction est donc classée type 1, 2, ou 3 (Figure 3).

Figure 1 - Schéma illustrant la profondeur des cryptes glandulaires [17]

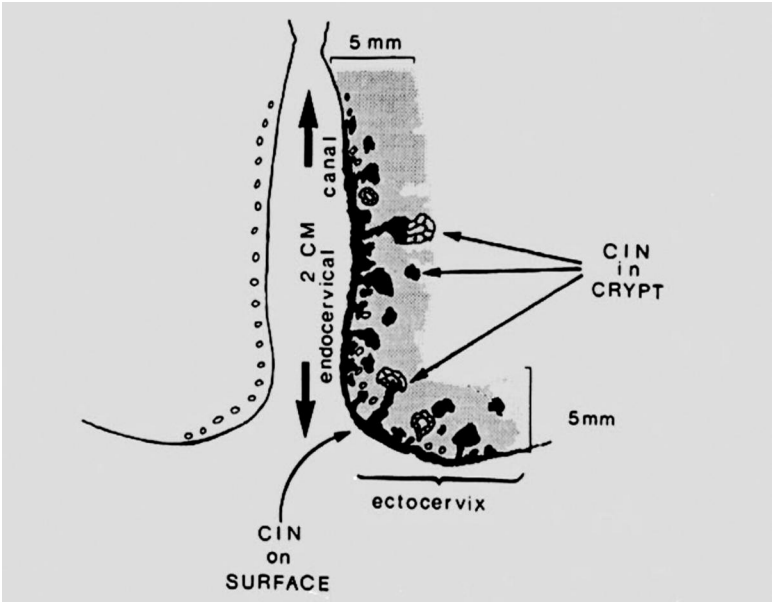


Figure 2 - Schéma illustrant la forme du cône nécessaire pour l'ablation des éventuelles lésions dans la profondeur des glandes

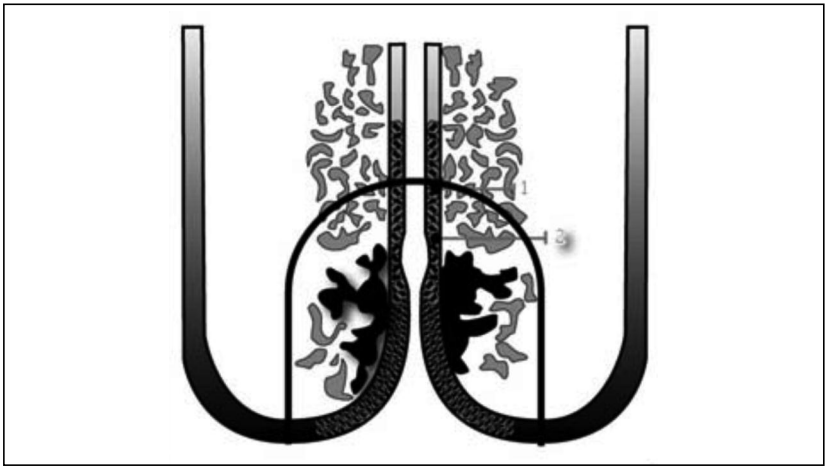
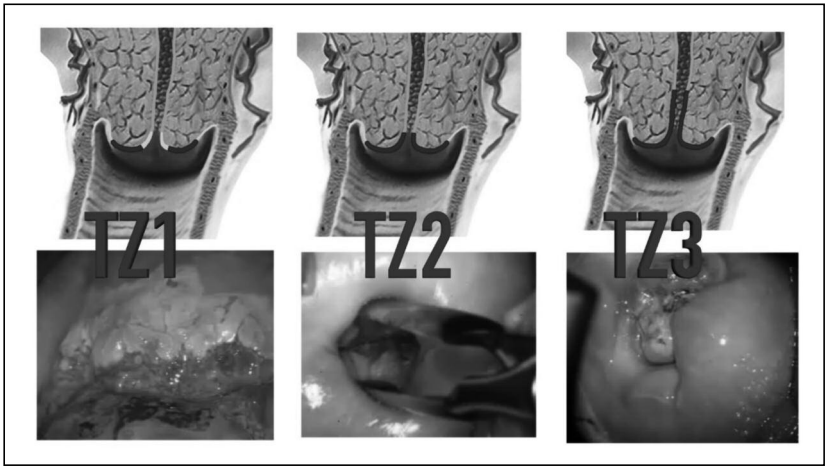


Figure 3 - Différents types de localisation de ligne de jonction



I.b. La réalisation pratique

L'acte opératoire « conisation » sera donc une partition en quatre temps :

- 1er temps : repérage exact de la lésion et classification TZ1, 2 ou 3 ;
- 2e temps : section qui ne durera que quelques secondes avec une anse ;
- 3e temps : hémostase ;
- 4e temps : curetage endocervical éventuel et vérification de l'absence de lésions vaginales associées.

La conisation est réalisée après mise en position gynécologique. La mise en place de champs stériles n'est pas toujours indispensable, de même que le sondage vésical évacuateur (vessie vide nécessaire, cependant). L'exposition du col utérin est réalisée à l'aide d'un speculum à cheminée et d'un écarteur latéraux.

Si l'anesthésie générale ou locorégionale est envisageable, notamment en cas de patiente très anxieuse, l'anesthésie locale permet une sortie plus rapide avec un degré d'analgésie comparable. Elle permettrait en outre une réduction de la taille des pièces opératoires avec un taux de marges saines comparables. Le chirurgien instille l'anesthésiant (généralement xylocaïne à 1 ou 2 %) aux quatre points cardinaux cervicaux. Les protocoles varient selon les habitudes de

chacun, de même que les doses injectées, mais 4 ml par lieu d'injection suffisent à obtenir une analgésie complète du col. Ailleurs, les anesthésistes peuvent être sollicités pour la réalisation de bloc paracervicaux.

I.b.1. 1er temps : repérage colposcopique

La visualisation des papilles cylindriques permettra de reconnaître la limite interne de la lésion et de la classer selon la terminologie TZ1, TZ2 ou TZ3.

Ailleurs, l'examen permettra aussi de repérer les zones de transformations atypiques de grade 2 (TAG) sachant qu'elles peuvent être entourées de transformations atypiques de grade 1.

Immanquablement, ces deux mouvances en sens opposé vont se rencontrer et former une frontière appelée « *inner border line* » ou ligne de bordure interne [2].

La reconnaissance de cette ligne est un élément fondamental pour ajuster au plus près la ligne externe de coupe chirurgicale, sachant bien sûr que la zone pathologique se situe en dedans de cette ligne de bordure interne et qu'il est inutile de déborder la résection au-delà de cette limite.

En conclusion, la profondeur de section sera délimitée par l'examen à l'acide acétique, les limites externes par l'examen acide acétique et Lugol.

I.b.2. 2e temps : outil pour réaliser la section

L'électrorésection à l'anse diathermique (ERAD)

Cette technique constitue aujourd'hui la référence en matière de prise en charge des lésions histologiques de haut grade. On se souviendra que l'origine de cette technique est française, décrite initialement par Coupez et Cartier, puis diffusée par les Anglo-Saxons.

L'utilisation de l'anse permet un geste rapide. Elle doit être réalisée sous contrôle colposcopique permettant la réalisation d'une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion [3, 4]. En termes de répercutions obstétricales, cette technique a permis une réduction spectaculaire des accouchements prématurés et des ruptures prématurées des membranes [5, 6].

Deux types d'anses existent : l'anse semi-circulaire et l'anse triangulaire de Fisher. L'objectif étant d'obtenir, outre une exérèse complète, une épargne maximale de tissus cervicaux sains, l'anse semi-circulaire représente le choix le plus logique puisque permettant l'obtention d'un cône de plus petite hauteur, élément fondamental pour

limiter la morbidité obstétricale [7]. Les anses semi-circulaires actuellement disponibles sur le marché sont soit de taille fixe, comprise entre 10 et 25 mm de diamètre, soit de taille variable. Sous visualisation colposcopique directe, la résection est réalisée en mode section pure en un seul mouvement latéral de vitesse constante.

Le chirurgien repère le site d'introduction de l'anse dans le tissu cervical à 2 à 3 mm en dehors de la zone pathologique repérée et choisit la profondeur d'introduction de l'anse. C'est à ce moment-là que la classification TZ va permettre de juger la profondeur nécessaire et donc de l'anse à choisir. Schématiquement :

– TZ1 justifie d'avoir une profondeur de 0,7 à 1 cm ;
– TZ2 justifie une profondeur de 1 cm à 1, 5 cm ;
– TZ3 justifie une profondeur de 1 cm à 2 voire 2,5 cm.

Le réglage du générateur lors de l'ERAD est important. En cas de puissance trop élevée, il existe un risque d'altération des berges de la pièce opératoire rendant l'analyse des marges impossible. Il convient donc d'utiliser un courant de section le plus faible possible permettant néanmoins une résection en un seul mouvement. Le tableau II constitue un exemple de réglage en fonction de la situation. En pratique, beaucoup de générateurs ont des réglages automatisés.

Tableau II - Exemples de réglage recommandé

Type d'électrodes	Puissance optimale / Mode
Anse 10 x 10 mm	30 watts - section
Anse 15 x 5 mm	35 watts - section
Anse 15 x 8 mm	35-40 watts - section
Anse 15 x 12 mm	40 watts - section
Anse 20 x 8 mm	45-50 watts - section
Anse 20 x 12 mm	50 watts - section
Boule 5 mm	35-40 watts - coagulation

L'anse est choisie en fonction des dimensions et de l'extension endocervicale de la lésion ; les anses de 15 et 20 mm sont les plus fréquemment citées. Pour réaliser la conisation, il faut d'abord faire un passage « à blanc » au-dessus de la lésion, sans allumer le générateur. Ceci permet de vérifier que la lésion est bien couverte en totalité par l'anse, d'une part, et que les parois vaginales ne sont pas touchées par le balayage, d'autre part.

Après introduction dans l'épaisseur du col, l'anse est déplacée transversalement à une vitesse régulière sans précipitation. L'exérèse de la lésion peut être réalisée par un balayage horizontal ou vertical. Lors d'un balayage vertical, il faut aller de bas en haut afin de ne pas être gêné par un éventuel saignement. L'électrode est enfoncée à la profondeur souhaitée et dès qu'elle est atteinte, on progresse en majorant progressivement la profondeur pour qu'elle soit maximale au niveau du canal endocervical puis le mouvement est poursuivi de façon symétrique.

Dix secondes sont généralement suffisantes pour réaliser l'exérèse.

Une variante à l'utilisation d'une anse est représentée par la conisation à la pointe fine. Cette méthode s'apparente aux deux autres méthodes de conisation, dans lesquelles le bistouri froid et le laser sont remplacés par une pointe de bistouri électrique réglé en mode « section ». Il est donc utile, dans ce cas, d'avoir un fil tracteur placé dans la future pièce opératoire. Une grande attention doit être portée car la facilité du geste et la traction sur la pièce peuvent mener à des exérèses excessives. Cette technique permet, outre une grande précision, une hémostase progressive du tissu cervical restant, et ainsi évite le recours aux sutures cervicales. La pointe fine est parfois utilisée en complément du bistouri froid ou seule dans le cadre de résections concernant des lésions profondes de l'endocol.

I.b.3. 3e temps : hémostase

L'anse détermine, en bordure de la tranche de section, une zone de coagulation infime mais suffisante pour coaguler les vaisseaux dont les dimensions sont inférieures à 0,5 mm. Il persiste tout de même fréquemment un saignement et il est habituel d'utiliser quelques touches d'électrocoagulation afin d'assurer l'hémostase avec la plus petite boule dont on dispose, de façon à faire une coagulation élective des vaisseaux qui saignent et non une coagulation large qui risquerait de scléroser le col. Elle est effectuée de manière élective en épargnant l'orifice endocervical. Cette dernière étape doit également être réalisée sous vision colposcopique directe afin de permettre un repérage des vaisseaux responsables du saignement, la « carbonisation aveugle » du col pouvant générer pertes de substance et sténoses rendant la surveillance difficile. L'utilisation de gaze hémostatique résorbable ou la réalisation de surjet au fil résorbable (monofilament, 3-0) peut s'avérer nécessaire lorsque l'hémostase est insuffisante.

I.b.4. 4e temps : bilan complet de la filière génitale

Le bilan peut consister en un curetage endocervical complémentaire, quand la lésion traitée était TZ3, ou s'il s'agit d'un adénocarcinome *in situ*. La curette de Kevorkian est introduite dans le canal endocervical résiduel et les 4 faces sont l'objet d'un prélèvement.

La conisation étant réalisée et l'hémostase obtenue, le temps opératoire doit se compléter par un examen complet de la cavité après nouvelle application de lugol. Sur les zones iodo-négatives persistantes sur l'exocol, une destruction superficielle sera réalisée sur une profondeur de 2 à 3 mm. Les culs-de-sacs vaginaux et les parois vaginales seront attentivement explorés lors de l'ablation du spéculum afin d'éviter de laisser en place des lésions VaIN (néoplasies intra-épithéliales vaginales) de haut grade. En effet, nombre de frottis persistants positifs après conisations trouvent leur explication dans la méconnaissance de ces lésions justifiant des prises en charge itératives.

I.c. Cas particuliers

I.c.1. Jeune femme (< 25 ans)

Bien que le dépistage des lésions intraépithéliales cervicales par frottis cervico-utérin ne doive débuter qu'à partir de 25 ans, selon les recommandations françaises, il arrive que des lésions de haut grade soient retrouvées chez des jeunes patientes. Ces lésions régressent plus fréquemment avant 25 ans, mais il est parfois impossible de passer outre le traitement d'exérèse en particulier du fait du stress engendré par cette découverte ou d'éventuelles difficultés de surveillance. Ces femmes sont régulièrement nullipares et les conséquences d'une conisation à un jeune âge semblent être responsables d'une morbidité obstétricale plus élevée, d'où l'importance encore plus grande d'un geste le plus économique possible [8]. Ainsi, on réalise, dans ces indications, un « râpage » cervical, correspondant à un balayage superficiel de l'anse diathermique à 7 mm de profondeur. Cette prise en charge nécessite néanmoins une parfaite visualisation de la zone de transformation (TZ-1 ou 2).

I.c.2. Grossesse

Dans la plupart des situations, la prise en charge d'une lésion intraépithéliale de haut grade, diagnostiquée pendant la grossesse, peut être différée dans le post-partum. Dans certains cas (lésions particulièrement inquiétantes à l'examen colposcopique) où il existe un doute sur une invasion, une conisation diagnostique peut être indiquée.

Celle-ci sera réalisée dans l'idéal au 1er trimestre de la grossesse, et avant 22 semaines d'aménorrhée. Un cerclage préalable à la conisation sur col gravide est conseillé. Il a deux objectifs : assurer une hémostase et prévenir la prématurité. En effet, le raccourcissement après ERAD de la longueur cervicale mesurée par échographie endovaginale varie selon les études entre 4 et 7 mm, et la longueur du col conisé augmente avec le délai post-thérapeutique [9-11]. Ce délai étant nul pour la grossesse en cours, un cerclage prophylactique immédiatement après le geste est réalisé par de nombreuses équipes afin de réduire le risque de complications obstétricales. Celui-ci sera réalisé selon la technique de McDonald éventuellement associée à des points de Dorsey.

I.c.3. Adénocarcinome in situ

Dans ce cas de figure, l'obtention d'une résection en marges saines (dans toutes les dimensions de la pièce opératoire) est obligatoire afin, notamment, d'éliminer une éventuelle lésion invasive résiduelle. Une marge de sécurité de 10 mm était classiquement recommandée [12] ; les dernières recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) ne précisent plus cela [13]. La réalisation optimale de la procédure chirurgicale initiale est essentielle.

L'utilisation de l'anse diathermique est parfaitement adaptée à cette situation, même si classiquement le bistouri froid ou le laser étaient privilégiés de manière à obtenir un cylindre d'une hauteur suffisante. Aujourd'hui, il est tout à fait possible d'obtenir des résections de 20 mm de hauteur avec les anses diathermiques. Pathologie nécessitant l'obtention d'une pièce de plus grande hauteur, l'anesthésie locale ne semble pas être adaptée, dans ce cadre, et on préfèrera une anesthésie locorégionale ou générale. On y associera un curetage endocervical de manière à avoir une expertise la plus exhaustive pour les décisions ultérieures (choix entre suivi, reprise ou hystérectomie complémentaire, dépendant de ces éléments, et de l'âge de la patiente).

I.d. Recommandations encadrant la pratique du traitement chirurgical de lésions de haut grade

Malgré une courbe d'apprentissage rapide, en particulier pour l'ERAD, la pratique de la résection chirurgicale de lésions cervicales de haut grade nécessite une expérience importante dans le domaine de la pathologie cervicale. En premier lieu, l'exérèse devant être la plus complète possible tout en restant économe afin de restreindre la morbidité obstétricale, la conisation doit être centrée sur la lésion.

Ainsi, il est inenvisageable qu'un geste chirurgical soit réalisé par un opérateur non colposcopiste, seul capable d'apprécier les limites lésionnelles. C'est dans ce cadre qu'a été mise en place, en France, une charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale, sous l'impulsion, notamment, de la Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) [14], du Collège national des gynécologues et obstétricien français (CNGOF), de la Fédération des collèges de gynécologie médicale (FCGM) et de la Société française de gynécologie (SFG). Il s'agit d'une procédure volontaire d'engagement dont le but est une harmonisation de la prise en charge de ces lésions, en place depuis janvier 2010, garantissant une formation initiale et continue annuelle, ainsi que des critères minimaux d'activité personnelle diagnostique et éventuellement thérapeutique lorsqu'il s'agit de praticiens effectuant des gestes chirurgicaux. L'adhésion à cette charte est délivrée pour une période de 3 ans et l'admission au volet thérapeutique nécessite obligatoirement, entre autres, la pratique d'au moins 50 colposcopies et 30 gestes thérapeutiques conservateurs (résection ou destruction) par an. En outre, il existe également une obligation de résultats, puisque l'admission implique un taux de lésions de haut grade sur pièces d'exérèse supérieur à 70 % des interventions.

En Europe, la Fédération européenne de colposcopie (EFC) a précédemment, sur le même principe, établi une liste de 6 critères de qualité comportant notamment des éléments du compte rendu de colposcopie (mention sur la visualisation ou non de la zone de transformation), ainsi qu'une obligation en termes de marges saines (≥ 80 %) [15].

I.e. Examen de la pièce et compte rendu opératoire

Avant fixation dans une solution de formaldéhyde, la pièce est orientée (par exemple par la mise en place d'un point de suture sur le rayon cervical de midi) et mesurée dans les dimensions pertinentes pour la morbidité obstétricale : hauteur et volume. Pour cette dernière mesure, la technique de déplacement des fluides semble la plus reproductible : la pièce est introduite dans une seringue graduée remplie à mi-hauteur de sérum physiologique, et le déplacement du niveau de liquide correspond au volume de l'exérèse. Elles seront également orientées et mesurées.

Une standardisation du compte rendu opératoire pour les résections semble aujourd'hui nécessaire. En effet, l'étude de la littérature actuelle montre une grande diversité en termes de

paramètres mesurés ainsi que concernant le moment pendant lequel les mesures sont réalisées (à l'état frais ou après fixation) ; cela a pour effet de rendre les comparaisons de données, pour permettre une amélioration des pratiques, impossibles. Le remplissage systématique d'un compte rendu (Figure 4) permettrait, en outre, un recul sur les pratiques de chaque praticien, comme c'est le cas pour la mesure de la clarté nucale embryonnaire au premier trimestre de grossesse où chaque échographiste agrémenté reçoit un bilan périodique de ses mesures lui permettant de se situer par rapport à la moyenne nationale, et, si nécessaire, oriente vers une mise à jour des pratiques.

I.f. Suivi postopératoire

Le risque de récidive de lésion intraépithéliale de haut grade est augmenté en cas de marges envahies après prise en charge chirurgicale. Néanmoins, l'étude de la littérature actuelle tend à placer la négativité du test HPV post-traitement comme ayant une meilleure valeur prédictive négative de récidive que des marges non envahies. Ainsi, très probablement les nouvelles recommandations concernant la surveillance post-conisation seront bientôt émises et impliqueront sans doute de manière plus élargie le test HPV.

CONCLUSION

Les traitements chirurgicaux du col utérin sont très fréquents et probablement assez souvent sans respect des indications actuelles.

Ailleurs, si l'on veut minimiser les complications de ce geste, il doit être réalisé sous contrôle colposcopique afin de réduire le volume d'exérèse : il s'agit donc d'un geste colposcopique plus que d'un geste chirurgical.

Toute patiente ayant bénéficié de ce type de traitement devra faire l'objet d'un suivi régulier pendant au moins 20 ans en raison d'un surrisque de voir apparaître un cancer invasif du col utérin.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Figure 4 - Exemple d'un compte rendu opératoire type

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE AMIENS-PICARDIE
CENTRE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET MEDECINE DE LA REPRODUCTION
Professeur J. GONDRY
80054 AMIENS cedex 1

COMPTE-RENDU OPERATOIRE DE CONISATION

de Madame … née le …

Date de l'intervention :		**Opérateurs :**	
Médecin traitant :		**Anesthésiste :**	
N° CRO		**Panseuse :**	

Indication :
Âge : **Gestité :** **Parité :**
Ménopause : oui / non **THS** : oui / non
Contraception hormonale : Oestro-progestative / Progestative seule / DIU Cuivre / DIU hormonal / Implant

Dernier FCU (Bethesda) : ASCUS / LSIL / HSIL / ASC-H / AGC / Normal / Inconnu
Test HPV antérieur :
Lésion : Bas Grade / Haut Grade / ADK in-situ /Cancer micro-invasif ou **Conisation diagnostique**
Nombre de quadrants atteints :
Jonction : Vue / Non vue
Dimensions du col : petit / gros

Intervention :
Type de conisation : ERAD / Bistouri froid / Laser / Pointe monopolaire
Si stérilet : retiré / laissé en place
Anesthésie : Locale / Générale / Rachi-anesthésie
Injection intra-cervicale : oui / non
Volume injecté : mL

Colposcopie : Aucune cours du geste / Pré-opératoire immédiatement avant le geste / Per-opératoire (contrôle colposcopique direct)

Anse : Ronde / Fisher
Largeur :___ mm **Hauteur** :___mm

Dimensions du cône : **Hauteur** :___mm **Volume** :___mL

Recoupe : Pas de recoupe / Recoupe endocervicale / Autre recoupe
Dimensions de la recoupe : Hauteur :___mm **Volume** :___mL

Destruction périphérique : Non / Lésion cervicale / lésion vaginale
Technique : Laser / Electrocoagulation / Cryothérapie
Hémostase : Non / Boule monopolaire / Points de suture / Autre
Nombre d'impact de la boule :

Complication post opératoire immédiate :

Bibliographie

[1] Ghaem-Maghami 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.

[2] Vercellino Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, *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.

[3] Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005;19(5):779-92.

[4] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, *et al.* Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: A prospective multicenter study. J Low Genit Tract Dis 2016;20(1):15-21.

[5] Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:245-9.

[6] Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, *et al.* Systematic reviews and meta–analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2016;132(3):266-71.

[7] Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, *et al.* Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. Dis Markers 2013;35(6):721–6.

[8] Chevreau J, Mercuzot A, Foulon A, Attencourt C, Sergent F, Lanta S, Gondry J. Impact of Age at Conization on Obstetrical Outcome: A Case-Control Study. J Low Genit Tract Dis 2017;21(2):97-101.

[9] Mazouni C, Bretelle F, Blanc K, Heckenroth H, Haddad O, Agostini A, *et al.* Transvaginal sonographic evaluation of cervix length after cervical conization. J Ultrasound Med 2005;24:1483-6.

[10] Ricciotti HA, Burke L, Kobelin M, Slomovic B, Ludmir J. Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). Int J Gynaecol Obstet 1995;50:175-8.

[11] Paraskevaidis E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, *et al.* Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;102:88-91.

[12] 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(6): 727-32.

[13] Institut National du Cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Recommandations ; 2017.

[14] Mergui JL, Gondry J, Marchetta J, Bergeron C, De Reilhac P, Mousteou F. Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. In Mises à jour en gynécologie médicale. Diffusion Vigot Paris ; 2009 ; pp. 579-585.

[15] Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, Redman CW.. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(1):255-8.

[16] Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status? Int J Gynecol Pathol 2012;31(4):382-6.

[17] Andersen WA, Lieser R, Taylor PT, Thornton WN Jr. The frozen section analysis of conization. A reappraisal of the ends and means. Diagn Gynecol Obstet 1982;4(3):251-4.

Charte de qualité en colposcopie : volet thérapeutique

J. Marchetta
(Angers)

Résumé

Sans revenir sur l'historique et les fondements complets de la charte de qualité en colposcopie, qui comporte un volet diagnostique et un volet thérapeutique, nous exposons les points forts de ce dernier.

C'est lui qui doit motiver les acteurs des gestes chirurgicaux, surtout en ce qui concerne la pathologie de haut grade chez les femmes jeunes.

Sachant que le retentissement péjoratif essentiel des conisations reste le risque d'accouchement prématuré, volontiers en rapport avec la profondeur du cône réséqué, nous exposons, en particulier, les signes de gravité colposcopique qui permettent aux opérateurs d'ajuster au plus précis et au plus essentiel la coupe chirurgicale. En faisant l'apologie de la conisation sous colposcopie, nous espérons motiver l'intérêt majeur des opérateurs vers cette démarche de qualité qui est le fondement du partenariat traitement-colposcopie.

Mots clés : colposcopie, CIN, conisation, anse diathermique, assurance qualité

CHU Angers - Pôle femme-mère-enfant - 4 rue Larrey - 49100 Angers

Correspondance : jacques.marchetta@gmail.com

INTRODUCTION

Nous avons abordé l'an dernier, dans ces mêmes journées annuelles du CNGOF, les fondements de la charte de qualité en colposcopie dans son entité intégrale. Rappelons que cette charte comporte deux volets, l'un diagnostique et l'autre thérapeutique. Ce sont les principes de ce dernier que nous allons approfondir dans cet article.

En effet, ce volet mérite toute notre attention car c'est en s'appliquant aux respects des conditions de ce volet que les praticiens seront conduits :

- à garantir à leur patiente de bénéficier de l'ensemble des choix thérapeutiques adaptés à la situation clinique ;
- d'éviter aux femmes jeunes, en âge de procréation, grâce à la pertinence des conduites à tenir et/ou à la qualité des choix thérapeutiques, de compromettre leur avenir obstétrical tout en respectant les impératifs carcinologiques.

I. RAPPEL DES FONDEMENTS DE LA CHARTE DE QUALITÉ

Quatre sociétés savantes, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) et la Société française de gynécologie (SFG), ont uni leur pertinence pour une prise en charge adaptée et unifiée de la pathologie du col.

Cette charte s'est imposée pour 3 objectifs :

- mieux se former pour mieux biopsier (volet diagnostic-degré minimal de pratique clinique) ;
- mieux s'informer pour poser de meilleures indications (formation continue) ;
- mieux s'entraîner pour mieux opérer (volet thérapeutique).

II. LES CONDITIONS D'ADMISSION AU VOLET DIAGNOSTIQUE

Ces conditions d'admission au seul volet diagnostique comportent 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 de développement professionnel continu (DPC) sur la pathologie cervico-vaginale, ou de training spécifique en colposcopie chaque année (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 diplôme universitaire (DU) ou d'un diplôme inter-universitaire (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.

Précisons qu'un certificat nominatif sera remis à chaque membre adhérent de la charte.

Le candidat est également inscrit automatiquement sur les sites internet des 4 sociétés dans une rubrique intitulée spécifiquement « recherche d'un colposcopiste », comportant une liste alphabétique et sa ou ses localisations sur une carte géographique avec toutes les références nécessaires.

III. COMPRENDRE LE VOLET THÉRAPEUTIQUE DE LA CHARTE

Pour estimer à leur juste valeur les critères invoqués pour l'admission des candidats au volet thérapeutique, nous procéderons par un exposé préliminaire de ce que représente, aujourd'hui, les options pertinentes de traitements. C'est dans ces conditions que les critères de la charte s'imposeront à nous comme une « évidence » et non comme des « exigences » drastiques.

III.a. Respecter les bonnes indications

III.a.1. Trop de conisations dans la pathologie de bas grade

Autant la réalisation de traitements d'exérèse se conçoit aisément dans la pathologie de haut grade, autant nous restons stupéfaits devant de telles pratiques dans la pathologie de bas grade chez des femmes jeunes, en âge de procréation. Dans notre laboratoire d'anatomie pathologique du CHU, nous comptabilisons 8,6 % de ces cas sur les 292 conisations de 2016.

Voici un exemple d'excès que l'adhésion à la charte, conduisant à une formation continue en pathologie cervicale, pourra éviter. Il apparaît, en effet, évident aux membres de la charte d'avoir parfaitement assimilé :

- que les bas grades ne doivent pas être considérés comme un état précancéreux direct ;
- qu'un bas grade est une infection « productive » qui ne devient pas obligatoirement une infection « transformante » ;
- que les bas grades ont un taux de régression spontané très important (Tableau I).

Les adhérents à la charte thérapeutique seront donc des messagers actifs pour crier haut et fort que l'on conise trop de bas grades chez des femmes trop jeunes.

Tableau I - Taux de régression et d'aggravation

Auteurs	Population	Délai	Régression %	Aggravation %
Östor 1993	Méta-analyse		57	11
Moscicki 2004	13-22 ans	36 mois	91	3
Schlecht 2003	< 30 ans	48 mois	77	13
Sastre 2004	> 30 ans	24 mois	62	21

III.a.2. Que craindre des conisations ? Les conséquences obstétricales

Notre étude personnelle rétrospective [1], regroupant les 7 CHU de l'Ouest, analysant 771 grossesses chez des femmes antérieurement conisées dans les 7 ans avant l'accouchement, a permis de mettre en évidence un taux 3 fois plus élevé d'accouchement très prématuré (< 32 semaines), le taux passant à 8,9 % pour la population conisée *versus* 3,1 % pour la population générale ($p \leq 10^{-4}$).

Dans notre série, nous avons pu remarquer que le taux d'accouchement prématuré < 34 semaines s'élève à 14 % si la hauteur du cône est ≥ 2 cm et passe à 9,6 % si le cône est < 2 cm ($p \leq 0{,}004$) avec un taux de 4,9 % dans la population générale. À la lumière de nombreuses publications internationales, le risque d'accouchement prématuré est minoré de 7 % pour chaque millimètre de hauteur d'exérèse en moins.

On serait donc tenté d'émettre le précepte que, en fonction du volume de la résection, la morbidité s'atténue pour les cônes inférieurs à 2 cm, s'estompe pour les cônes inférieurs à 1,5 cm et pourrait s'éteindre pour les cônes inférieurs à 1 cm. La vérité est toute autre, toute résection du col expose aux complications gravidiques comme l'ont clairement démontré Kyrgiou et Arbyn [2] dans une méta-analyse de 2006 : le risque relatif est bien de 3 pour les hauteurs de cône > 10 mm, mais n'est pas de 1 (plutôt 1,3) pour les hauteurs ≤ 10 mm (OR = 1,45 ; IC 95 % = 0,55-3,86), ce qui est une constatation fondamentale prouvant que tout geste sur le col, même s'il paraît minime, peut avoir des conséquences obstétricales.

Cela signifie que, malgré l'affinement de nos techniques, le problème de la prématurité reste préoccupant pour les patientes conisées et l'objectif qualité thérapeutique doit donc consister à ce que le chirurgien sache maîtriser suffisamment l'examen des zones pathologiques du col pour réduire les volumes de résection.

III.b. Connaître les signes de gravité colposcopiques pour optimiser les traitements

Outre, bien sûr, l'identification des zones de TAG II sur laquelle nous ne reviendrons pas, nous voulons mettre l'accent sur les phénomènes « dynamiques » qui occupent le col et qui vont impacter très fortement le degré d'exérèse lors des conisations.

La réparation de l'ectropion se réalise de façon centripète (TAG I) vers l'orifice externe du col, mais une éventuelle pénétration d'HPV (virus du papillome humain) au niveau de la ligne de jonction

provoque l'installation d'une zone pathologique (TAG II) qui évolue de façon centrifuge.

Immanquablement, ces 2 mouvances en sens opposé vont se rencontrer et former une frontière appelée « *inner border line* » ou ligne de bordure interne [3].

La reconnaissance de cette ligne est, assurément, l'élément le plus fondamental pour ajuster au plus exact la ligne de coupe chirurgicale, sachant, bien sûr, que la zone pathologique se situe en dedans de cette ligne de bordure interne et qu'il est inutile de déborder la résection au-delà de cette limite.

IV. FACTEURS IMPLIQUÉS DANS L'ÉTABLISSEMENT DES CONDITIONS DE LA CHARTE THÉRAPEUTIQUE

Les différents éléments cliniques et colposcopiques que nous avons exposés ci-dessus permettent de déduire très logiquement les points forts constituant la charte thérapeutique.

IV.a. Un bon opérateur

L'expérience de l'opérateur est un atout majeur que l'on peut évaluer, eu égard aux publications que l'on retrouve dans la littérature, sur 2 critères : la qualité des marges d'exérèse et l'interprétabilité des pièces opératoires.

Ulrich [4], par exemple, observant 411 conisations à l'anse avec colposcopie pré-opératoire immédiate, met en évidence une performance croissante statistiquement significative selon les qualifications des opérateurs (Tableau II).

Tableau II - Performance selon qualification d'après D. Ulrich [4]

	Nombre	Marges positives	
Interne	7	22 %	
Gynécologue sénior	138	16 %	
Référent	124	5 %	p < 0,001

Bien que la conisation soit considérée comme une chirurgie « mineure », une compétence colposcopique est un prérequis essentiel pour obtenir un résultat optimal.

Cette notion de maintenir une qualité régulièrement renouvelée et entretenue explique pourquoi les conditions de la charte insiste sur l'entraînement des membres : formation initiale, appartenance à une société savante, formation continue nationale et loco-régionale, et surtout activité pratique minimale.

IV.b. Un bon matériel

La charte thérapeutique insiste pour que le chirurgien en charge du geste opératoire puisse faire bénéficier à la patiente des choix techniques les plus efficaces mais parallèlement les moins délétères, en particulier, concernant la profondeur de coupe.

À la lumière des résultats de la littérature [5], l'abandon du bistouri froid semble s'imposer, celui-ci conduisant à des profondeurs beaucoup plus importantes que l'anse diathermique, et ce, de façon souvent involontaire !

Dans notre expérience personnelle portant sur 711 conisations, la longueur du cône passe de 21 mm en moyenne au bistouri froid à 12,8 mm à l'anse. Cette réduction pourrait faire craindre une augmentation significative du nombre de résection *non in sano* mais ce ne fut pas le cas dans notre étude (Tableau III).

Tableau III - Choix techniques proposés

	Bistouri froid	Laser	Anse diathermique
Série 1 (1990-1994)	**52 %**	26 %	26 %
Série 2 (2000-2004)	4 %	0,5 %	**95 %**
La fréquence des résections « *non in sano* » n'est pas significativement augmentée : CHU Angers. Première série = 11,6 %, deuxième série = 13,5 %, $p < 0,001$.			

Une importante communication de Kyrgiou et Arbyn (Tableau IV) montre clairement que les conséquences obstétricales sont réellement proportionnelles à la technique appliquée.

Tableau IV - Conséquences obstétricales liées à la technique

	Conisation chirurgicale	Résection à l'anse
Accouchement prématuré *Kyrgiou M, Arbyn M. Lancet 2007*	**RR = 2,59** IC 95 % = 1,8-3,72	**RR = 1,7** IC 95 % = 1,24-2,35

IV.c. La bonne procédure

C'est, en fait, la résultante de tous les facteurs que nous venons de voir qui nous conduit de façon quasi spontanée à établir les codes de bonne pratique.

Ce que nous allons développer maintenant représente la pierre angulaire sur laquelle repose les principes de la charte de qualité. Dans la pathologie de haut grade chez la femme jeune, existe un double impératif :

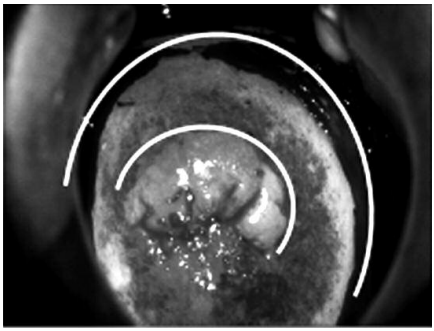
– respecter les impératifs carcinologiques : tout ce qui prolifère doit être détruit (repérage affiné par la reconnaissance de la ligne de bordure interne en colposcopie) ;
– préserver l'avenir obstétrical : tout ce qui « répare » peut être respecté.

On attend donc de l'opérateur qu'il puisse clairement identifier par colposcopie, grâce, en particulier, à l'identification de la « *inner border line* » sur laquelle nous avons tant insisté, 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 telle 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 1).

L'idéal est de pratiquer la résection cervicale sous colposcopie, ou à défaut en effectuant une évaluation colposcopique, immédiatement avant de réaliser le geste d'exérèse. Par contre, seule la conisation sous colposcopie permet de coupler avec le meilleur rendement à la fois une hauteur de coupe < à 10 mm et des marges saines (OR = 2,80 ; 95 % CI = 1,13-6,90 ; p = 0,026 par rapport aux techniques sans colposcopie per-opératoire) comme le démontre clairement une très récente étude multicentrique prospective sur 9 CHU [6] dont le « *project leader* » est

le Pr Xavier Carcopino. Ce comportement est une garantie majeure de qualité pour les femmes jeunes, en âge de procréation, leitmotiv majeur de la pathologie du col !

Figure 1 - La coupe chirurgicale peut économiser la TAG I périphérique



Un opérateur non rompu au diagnostic colposcopique fixera ses limites de résection sur les limites de la iodo-négativité… qui aurait pu être restreinte à la seule partie centrale pathologique.

CONCLUSION

Colposcopie et traitements du col forment un partenariat très étroit.

La charte de qualité en colposcopie dans son volet thérapeutique est donc destinée à ceux qui veulent renforcer ce partenariat et allier de façon pertinente la qualité de l'opérateur à la qualité de la procédure.

Voici les conditions d'adhésion à la charte, volet thérapeutique :

1. être adhérent et avoir **obtenu le label du volet diagnostique**. C'est par ce label que la dynamique des formations continues et de la pratique colposcopique pourront garder un bon niveau de pertinence ;
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 **50 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 des 4 sociétés savantes : CNGOF, SFCPCV, FNCGM, SFG.

La liste des adhérents est clairement indiquée avec référence, ainsi qu'une localisation des tous les participants sur une carte géographique. (Figure 2).

Adresse du secrétariat : colposcopie.cnpgo@gmail.com

Figure 2 - Carte sur les sites internet localisant les adhérents à la charte

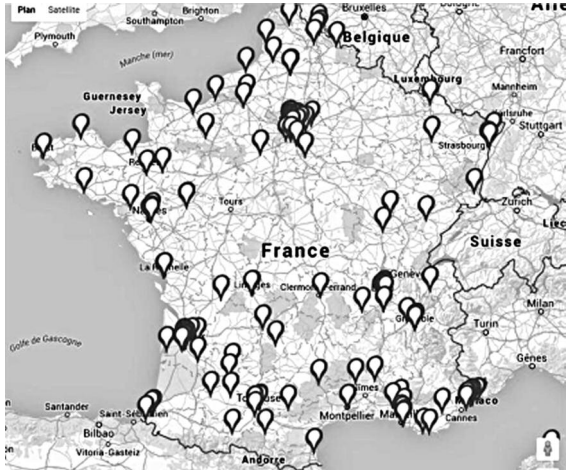


Figure 3 - Certificat délivré aux adhérents de la charte

SFCPCV

C N G O F

Ce document est délivré par le

Conseil National Professionnel dédié aux bonnes pratiques en Gynécologie et Obstétrique (CNPGO)

Il a été validé par le comité de pilotage de la Charte de qualité en colposcopie,

et certifie que

le Docteur

a fourni tous les justificatifs nécessaires pour adhérer à la

Charte de qualité en colposcopie

versants diagnostique et thérapeutique

Cette adhésion est effective du 1er février 2016 au 31 décembre 2018.

Pour la Commission, le coordinateur, Dr Jacques Marchetta

SOCIETE FRANÇAISE DE GYNÉCOLOGIE

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare 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] Marchetta J. Éditorial - Halte aux conisations. Gynecol Obstet Fertil 2009;37(3):213-5.

[2] Kyrgiou M, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcome after conservative treatment for intraepithelial cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367:489-98.

[3] Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, *et al.* Validity of the colpo scopic criteria inner border sign, ridge sign and rag sign for detection of high-grade cervical intrae pithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2013;121(3):624-31.

[4] Ulrich D, Reich O. Conization: does the level of gynecologist's training predict margin status? Int J Gynecol Pathol 2012;31(4):382-6.

[5] Brun JL, Youbi A, Hocké C. Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31:558-64.

[6] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, *et al.* Benefits of direct colposcopic vision of optimal LLETZ procedure: a prospective multicenter study. J Low Genit Tract Dis 2016;20(1):15-21.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Quatrième partie

Gynécologie pathologique

C N G O F

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Classification cytologique et histologique des lésions intraépithéliales cervicales

C. Genestie *, V. Suciu
(Villejuif)

Mots clés : col, néoplasie intraépithéliale, histologie et cytologie

INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde invasif du col utérin est précédé par une série de modifications intra-épithéliales qui constitue les lésions précancéreuses.

Les lésions précancéreuses intra-épithéliales débutent le plus souvent à la jonction et s'étendent le long du canal endocervical et de l'exocol.

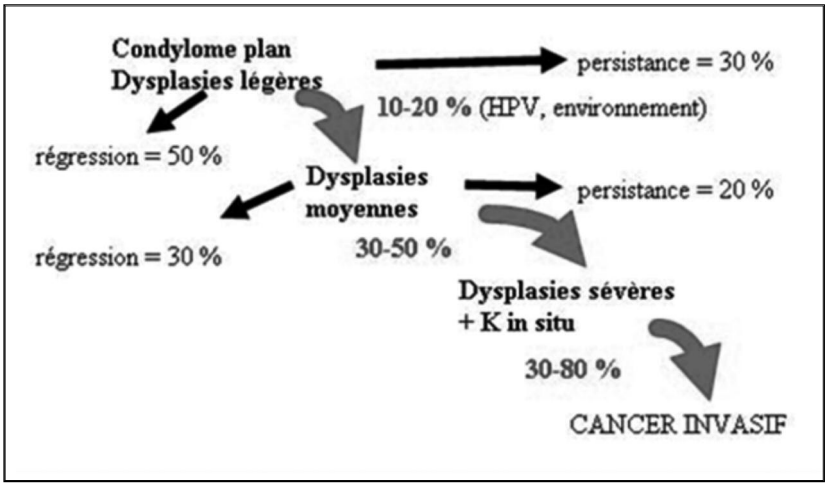
Le HPV, ou papillomavirus, est un virus à ADN, dont plus de 70 types sont identifiés. Certains types HPV donnent uniquement des lésions bénignes (condylome) (Figure 1). D'autres types HPV favorisent le développement des lésions précancéreuses. Ils sont dits oncogènes et

Hôpital Gustave Roussy - Département de biologie et de pathologie médicale
114 rue Edouard Vaillant - 94800 Villejuif

* Correspondance : Catherine.genestie@gustaveroussy.fr

correspondent principalement aux HPV16 et 18. Le génome du virus oncogène intègre l'ADN chromosomique de la cellule infectée et perturbe le cycle cellulaire, favorisant ainsi les lésions de néoplasie intra-épithéliale.

Figure 1 - Évolution naturelle du papillomavirus dans le col utérin



I. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS NÉOPLASIQUES INTRA-ÉPITHÉLIALES

Les lésions néoplasiques intra-épithéliales se caractérisent par une désorganisation de l'architecture de l'épithélium malpighien avec perte de la maturation et de la stratification habituelle, des atypies cytonucléaires et des mitoses. La membrane basale de l'épithélium est toujours respectée et une absence d'infiltration du chorion sous-jacent est observée. La classification histologique est fonction de la hauteur de l'épithélium impliquée par les anomalies décrites ci-dessus.

Avant 2014, la classification était la suivante :

– **CIN1** : modifications ne dépassant pas le tiers inférieur de l'épithélium ;
– **CIN2** : modifications ne dépassant pas le tiers moyen de l'épithélium ;
– **CIN3** : modifications atteignant toute la hauteur de l'épithélium.

La terminologie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2014 des lésions du col utérin propose le terme de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) et de haut grade (HSIL), correspondant à :

– **LSIL** : condylome avec ou sans lésion de CIN1 ;

– **HSIL** : CIN2 ou CIN3.

L'étude immunohistochimique à l'aide de l'anticorps P16 est recommandée par l'OMS 2014 si le diagnostic est difficile entre CIN2 *versus* CIN1, donc entre LSIL et HSIL.

Il permet d'éliminer une métaplasie malpighienne atypique, diagnostic différentiel d'un CIN (absence d'expression de la P16 au sein de la métaplasie malpighienne incomplète).

Par contre, la détection de la P16 par immunohistochimie n'est pas recommandée dans le cas de LSIL typique (CIN1) et d'une HSIL avec des lésions de CIN3, bien qu'elle augmente la reproductibilité entre pathologistes.

Dans l'OMS 2014, le terme de dysplasie glandulaire a disparu en raison de la faible reproductibilité entre pathologistes. Seul le terme d'adénocarcinome *in situ* (AIS) est retenu, souvent associé au HPV-16 ou 18, et précurseur de l'adénocarcinome invasif [1].

II. CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE DES LÉSIONS NÉOPLASIQUES INTRA-ÉPITHÉLIALES

La terminologie standardisée établie par le système de Bethesda est actuellement la plus reconnue dans la communauté cytologique internationale [2]. Établi il y a presque trois décennies, ce système a eu comme principal objectif l'uniformisation mondiale de la terminologie utilisée pour les comptes rendus des frottis cervico-utérins, afin de faciliter la pratique et les progrès en matière de dépistage, de surveillance et de traitement des lésions prénéoplasiques du col utérin. En France, ce système ayant été également adopté par un grand nombre de cytopathologistes, il a eu un impact majeur sur la pratique de la cytologie cervico-utérine pour les pathologistes et les cliniciens.

L'utilisation de cette classification révisée (le système de Bethesda 2001) est recommandée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [3]. Les deux dernières éditions du système Bethesda (2001 et 2014) comportent les catégories suivantes pour les lésions néoplasiques intra-épithéliales.

III. ANOMALIES DES CELLULES ÉPITHÉLIALES

Des cellules malpighiennes

- Cellules malpighiennes atypiques :
  – de signification indéterminée (ASC-US) ;
  – sans pouvoir exclure une LMIEHG (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG)
  – incluant HPV/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG)
  – incluant dysplasie modérée et sévère, CIN2 et CIN3, CIS ;
  – avec des éléments faisant suspecter une invasion.

Des cellules glandulaires

- Atypiques SAP :
  – cellules endocervicales SAP ;
  – cellules endométriales SAP ;
  – cellules glandulaires SAP.
- Atypiques en faveur d'une néoplasie :
  – cellules endocervicales en faveur d'une néoplasie ;
  – cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie.
- Adénocarcinome endocervical *in situ*.

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

Bibliographie

[1] WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon 2014.

[2] Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.

[3] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Janvier 2017. www.e-cancer.fr.

Immunocytochimie en pathologie cervicale : jusqu'où faut-il aller ?

S. HENNO
(Rennes)

Résumé

Avec les nouvelles recommandations INCa, la colposcopie est plus que jamais au centre de la prise en charge des frottis pathologiques. Afin d'éviter la réalisation d'examens inutiles, devant des lésions mineures, une sélection des patientes les plus à risque est nécessaire. Le double immunomarquage p16/Ki67 est un de ces outils de triage.

Il peut permettre d'apporter une information supplémentaire en cas de frottis ASCUS chez une patiente de moins de 30 ans ou en cas de frottis LSIL. Une colposcopie est alors réalisée en cas de positivité du test.

Les données actuelles ne permettent pas de l'utiliser devant un frottis ASC-H ni devant des anomalies glandulaires.

Sa place dans la surveillance en post-conisation reste à préciser.

Dans le cadre du dépistage primaire par test HPV, il a certainement sa place dans la stratégie de prise en charge, en cas de lésions mineures sur la cytologie, mais peut-être également si cette cytologie est négative afin de sélectionner au mieux les patientes les plus à risque pour ne pas méconnaître une lésion de haut grade.

CHU Pontchaillou - Service d'anatomie et cytologie pathologique
2 rue Henri Le Guilloux - 35000 Rennes

Correspondance : Sebastien.henno@chu-rennes.fr

Mots clés : cytologie, p16/ Ki67, immunocytochimie, dépistage, double immuno-marquage

INTRODUCTION

Les données concernant la biologie de l'infection par le papillomavirus (HPV) semblent maintenant bien établies. L'absence d'élimination spontanée de l'HPV définit l'infection persistante. Une minorité de ces infections persistantes deviennent des infections productives avec importante multiplication du virus, qui se traduisent par des lésions mineures en cytologie, ASCUS ou lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL). Seul un très faible pourcentage va évoluer vers une infection transformante. Ce sont ces infections transformantes qui sont authentiquement précancéreuses.

En pathologie du col utérin, quelle que soit la situation, le but est de dépister et de traiter les lésions de haut grade. Face à des situations diverses (lésions mineures sur frottis de dépistage, lésion glandulaires, surveillance en post-conisation, etc.), il serait donc intéressant de disposer d'un examen simple de sélection permettant de déterminer celles qui vont évoluer vers une infection transformante.

Les recommandations INCa parues en décembre 2016 [1] ont placé la colposcopie au centre de la prise en charge des frottis pathologiques. Les cliniciens vont donc devoir faire face à un nombre croissant d'examens à réaliser.

Selon ces recommandations, devant un frottis ASCUS avec test HPV+ et devant un frottis LSIL, une colposcopie est recommandée. Or, seule une minorité de ces patientes (10 à 20 %) vont présenter une lésion de haut grade sur les biopsies. L'enjeu est donc de disposer d'outils permettant une sélection de ces patientes, pour cibler celles ayant le plus grand risque de présenter une lésion de haut grade et devant impérativement bénéficier d'une colposcopie. Le marqueur idéal, capable de prédire avec certitude l'évolution péjorative d'une lésion du col est encore à découvrir.

Le clinicien dispose, en complément de la cytologie, de plusieurs techniques permettant d'affiner sa prise en charge. Le test HPV est l'une d'entre elles ; on connaît sa grande sensibilité, son importante valeur prédictive négative mais également sa faible spécificité. Le marquage p16/Ki67 (« *dual staining* » des Anglo-Saxons) est une autre de ces techniques.

Les études multicentriques [2, 3] évaluant l'intérêt de p16/Ki67 sur les lésions d'ASCUS et de LSIL ont montré des résultats suffisamment probants pour que l'INCa introduise l'immunocytochimie, dans les arbres décisionnels, comme technique optionnelle de ces frottis pathologiques.

En dehors de ces deux situations, il en existe d'autres où il serait peut-être intéressant de disposer d'un moyen de sélection simple des patientes à adresser en colposcopie. Par exemple, lors de la surveillance en post-conisation ou dans des situations moins fréquentes comme les frottis avec anomalies glandulaires (AGC) ou les frottis ASC-H. Enfin, dans le cadre du dépistage primaire par test HPV, il serait intéressant de disposer de plusieurs paliers de triage permettant de cibler efficacement les patientes devant bénéficier d'une colposcopie.

L'objectif de cette présentation est donc de rappeler le principe et les modalités de l'immunocytochimie p16/Ki67, de faire un état des lieux de ses indications potentielles en pratique courante mais également de discuter des utilisations futures.

I. PRINCIPE DU DOUBLE IMMUNOMARQUAGE P16/KI67

Le double immunomarquage (« *dual staining* » des Anglo-Saxons) est une technique d'immunocytochimie qui consiste à étudier conjointement l'expression de deux protéines, la p16 et le Ki67 sur les préparations cytologiques.

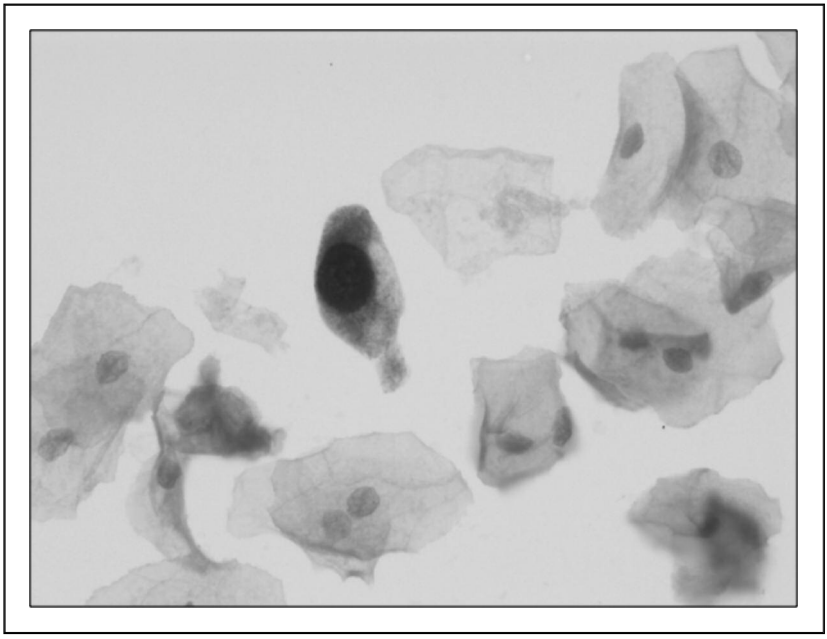
La p16 est une protéine présente dans les cellules normales mais dont l'expression est absente ou très faible. Il existe un mécanisme de répression de son expression grâce à la liaison des protéines pRb et E2F. Lors d'une infection persistante par un HPV à haut risque, la production d'oncogène viral E7 va casser ce lien, entraînant une surexpression de p16. Il est donc possible, grâce à un anticorps spécifique, de mettre en évidence la surexpression de p16 sur les préparations cytologiques. Cependant, la p16 étant présente à l'état normal, elle peut parfois être isolément surexprimée par une cellule en dehors de toute infection HPV. C'est le cas notamment des cellules métaplasiques, de la métaplasie tubaire ou des cellules en sénescence. Il y a donc un risque de faux positif.

C'est pour cela que la p16 est couplée à un autre marqueur, le Ki67. Les études comparant p16 seule et p16/Ki67 ont montré une

meilleure spécificité du double marquage [3]. Le Ki67 est un marqueur de prolifération utilisé en routine. Dans un épithélium malpighien normal, seules les cellules les plus basales vont proliférer et exprimer le Ki67. En cas d'infection transformante, la prolifération est anormale et le Ki67 est détecté dans les cellules superficielles de l'épithélium. Le principe du double marquage est donc de rechercher, sur les préparations cytologiques, les cellules exprimant à la fois p16 et Ki67.

Afin de repérer les deux marquages dans une même cellule, on utilise des chromogènes de détection différents : marquage nucléaire rouge pour le Ki67 et marquage nucléaire et cytoplasmique marron pour la p16 (Figure 1).

Figure 1 - Marquage p16/Ki67 : cellule malpighienne positive avec marquage nucléaire rouge du Ki67 et marquage cytoplasmique marron de la p16



II. RÉALISATION ET INTERPRÉTATION DU DOUBLE IMMUNOMARQUAGE P16/KI67

C'est une technique morphologique effectuée sur le matériel cytologique résiduel présent dans le flacon de frottis en phase liquide, une fois que la lame pour l'étude standard a été réalisée. Elle ne nécessite donc pas de nouveau prélèvement.

À partir de ce matériel résiduel, une seconde lame est réalisée. La technique est le plus souvent exécutée sur un automate d'immunohistochimie. Elle fait appel à un kit prêt à l'emploi (Cintechplus®) et est donc parfaitement standardisée.

La lecture se fait au microscope en recherchant les cellules présentant le double marquage, indépendamment de leur morphologie. La présence de cellules doublement marquées quel que soit leur nombre (une seule cellule suffit) définit un test positif.

La seule limitation est un prélèvement trop peu cellulaire pour une interprétation fiable selon les critères de Bethesda [4]. Cela reste une éventualité peu fréquente (6,3 %) [5].

Des techniques de lecture automatisée de ces immunomarquages sont en cours de développement. Elles sont inscrites à la nomenclature des actes d'anatomie et cytologie pathologique et bénéficient d'une cotation supplémentaire au frottis standard avec remboursement intégral pour la patiente.

Le résultat de ce double marquage doit apparaître dans le compte rendu du frottis, à la suite de l'interprétation de la cytologie standard.

Le résultat doit être explicite avec 3 catégories de réponse : positif, négatif et le cas échéant non contributif ou ininterprétable (en cas de problème technique ou de trop faible cellularité).

Il est également souhaitable de proposer une conduite à tenir, qui doit être courte, claire et se basant sur les dernières recommandations INCa (contrôle colposcopique en cas de test positif et cytologie à 12 mois en cas de test négatif).

L'étude de Wentzensen [5] (10 lecteurs sans expérience de la technique) a montré une bonne concordance (82 à 91 %) d'interprétation par rapport au résultat de référence. La reproductibilité augmente toutefois avec le nombre de cellules positives (proche de 100 % si plus de 6 cellules double marquées).

Benevolo *et al.* [6] ont montré une bonne reproductibilité interobservateurs dans l'interprétation du marquage (9 centres et 20 lecteurs : $k = 0{,}61$), meilleure dans les centres expérimentés ($k = 0{,}74$ *versus* $k = 0{,}49$). Les discordances les plus importantes portent sur des

lames avec peu de cellules positives, en cas de chevauchement cellulaire ou sur des lames mal colorées. L'interprétation nécessite impérativement une phase d'apprentissage pour le lecteur [5-7]. Lors de la mise en place de la technique, un examen des lames par deux lecteurs peut s'avérer très utile.

III. LE DOUBLE MARQUAGE P16/KI67 DANS LA PRISE EN CHARGE DES FROTTIS PATHOLOGIQUES

III.a. Triage des ASCUS et des LSIL

La problématique est connue. Face à ces lésions dites mineures, il faut individualiser celles qui vont s'avérer être de haut grade sur les biopsies. Concernant les ASCUS, le test HPV est l'examen de triage de choix en raison de sa grande sensibilité et de sa forte valeur prédictive négative. Sa faible spécificité, notamment avant 30 ans, va conduire à la réalisation d'un grand nombre de colposcopies inutiles. Dans les deux études de référence [2, 3], la sensibilité du marquage p16/Ki67 est identique au test HPV mais sa meilleure spécificité notamment avant 30 ans (Tableau I) permet de le proposer en alternative comme méthode de triage. Concernant les LSIL, la problématique est un peu différente. Le test HPV n'a pas sa place dans le triage de ces lésions en raison de sa très faible spécificité. Dans cette indication, toutes les études [2, 3, 8, 9] ont montré une grande sensibilité et une bonne spécificité du marquage p16/Ki67 (Tableau I). Dans la méta-analyse récente de Tjalma, les données sont concordantes pour toutes les séries rapportées [10].

En pratique courante, les deux situations méritent d'être distinguées.

Pour le frottis ASCUS de moins de 30 ans, il faut choisir entre test HPV et marquage p16/Ki67 (matériel insuffisant pour faire les deux techniques sur le même prélèvement). Après discussion concertée avec le pathologiste, il reviendra au clinicien de faire son choix.

Pour le frottis LSIL, il ne vient pas se substituer à une autre technique mais vient en complément. Il semble donc intéressant de proposer ce test devant tout frottis LSIL et de fournir cette information au clinicien.

Dans ces deux situations, il est impératif de garder à l'esprit que la positivité du marquage p16/Ki67 augmente les chances de trouver une

lésion de haut grade en colposcopie, mais que néanmoins, dans la majorité des cas, la colposcopie et les éventuelles biopsies ne montreront pas de lésion péjorative. Le clinicien doit donc se souvenir qu'un immunomarquage positif ne signifiera pas nécessairement la présence d'une lésion.

Tableau I - Résultats simplifiés comparatifs des performances du test HPV et du marquage p16/Ki67 sur les ASCUS et les LSIL

			Sensibilité		Spécificité	
			TEST HPV	p16/Ki67	TEST HPV	p16/Ki67
ASCUS	Bergeron [2]	Tous les âges	100	94,4	60,4	78,7
		< 30 ans	100	100	47,3	74,4
	Schmidt [3]	Tous les âges	90,9	92,2	36,3	80,6
		< 30 ans	100	96,8	23,8	72,4
LSIL	Bergeron [2]	Tous les âges	98,4	85,7	15,6	53,3
	Schmidt [3]	Tous les âges	96,4	94,2	19,1	68

III.b. Double immunomarquage et pathologie glandulaire

Les études évaluant l'intérêt du double immunomarquage dans les lésions glandulaires sont très peu nombreuses [11, 12]. Ravarino *et al.* [11] ont étudié une série de 47 adénocarcinomes *in situ* (AIS) de l'endocol prouvés histologiquement. Sur le frottis réalisé préalablement (avec des diagnostics cytologiques variés d'AIS, d'AGC, d'ASC-H ou de lésion malpighienne), le marquage était positif dans 92,5 % des cas. Aucun cas d'AIS prouvé histologiquement n'avait un immuno-marquage négatif. Ce même marquage réalisé sur des AGC de type réactionnel, sans lésion histologique à la biopsie, était négatif dans 93,8 % des cas. Ces résultats sont séduisants malgré la très faible cohorte. Toutefois, les auteurs soulignent la grande difficulté d'interprétation de ces immuno-marquages dans les lésions glandulaires pour lesquelles, contrairement aux lésions malpighiennes, il s'agit presque exclusivement de marquages en amas, avec des cytoplasmes mal visibles et des problèmes de superposition cellulaire.

La méta-analyse de Lee [13], qui a évalué l'intérêt des biomarqueurs en pathologie glandulaire, souligne également la bonne

sensibilité et la bonne spécificité de p16/Ki67 pour différencier une lésion bénigne ou réactionnelle d'une lésion maligne.

Cependant, ces faibles cohortes, la rareté de ces études et les difficultés d'interprétation spécifique aux lésions glandulaires ne permettent pas, actuellement, de recommander en routine la réalisation d'un marquage p16/Ki67 sur des frottis présentant des anomalies glandulaires.

III.c. Double immunomarquage et cytologie ASC-H

Un diagnostic d'ASC-H est systématiquement sanctionné par une colposcopie, compte tenu de la fréquence des lésions de haut grade dans environ la moitié des cas. Le test HPV, qui a été évalué dans le triage de ces cytologies, a montré son utilité surtout s'il est négatif. Cette utilité reste donc limitée car le test HPV est positif dans près de 70 % des cas. L'intérêt de disposer d'un second palier de triage des patientes ASC-H avec un test HPV positif a été peu étudié. Les quelques séries rapportées dans la méta-analyse de Xu [14] ont montré une très bonne sensibilité équivalente du double marquage et du test HPV mais pas de spécificité statistiquement différente.

Dans une étude récente [15] évaluant l'immunocytochimie comme triage initial des frottis ASC-H, les auteurs ont observé une très bonne sensibilité (95 %) et également une bonne spécificité (72 %) dans la mise en évidence des lésions de haut grade. Le pourcentage de lésion de haut grade est élevé lorsque le marquage est positif initialement (57 % de lésions de haut grade) et encore plus sur le frottis de contrôle à un an en cas de colposcopie négative (82 % de lésions de haut grade).

Ces données ne permettent pas de proposer une utilisation de p16/Ki67 de façon systématique dans la stratégie de prise en charge des ASC-H. Actuellement, la colposcopie reste donc l'examen de référence indispensable. Peut-être à l'avenir dans quelques situations ciblées, notamment en cas de colposcopie normale après ASC-H, pourra-t-elle être utile sur les cytologies de contrôle. Des études complémentaires sont toutefois indispensables.

III.d. Suivi des patientes après conisation

Le suivi des patientes ayant bénéficié d'une conisation pour lésion de haut grade repose sur la cytologie. Elle est souvent prise à défaut avec une sensibilité autour de 50 %. En outre, l'interprétation de ces

frottis peut être délicate ; l'enjeu étant de faire la part des choses entre la persistance de lésions résiduelles et des modifications cellulaires réactionnelles quelquefois observées sur ces prélèvements post-conisation.

Le test HPV a montré sa supériorité avec une valeur prédictive négative proche de 100 %. Actuellement, une colposcopie est recommandée chez les femmes présentant un test HPV+. L'enjeu est de mettre en évidence la persistance ou la récurrence de lésions de haut grade. La spécificité du test HPV reste faible. Sa positivité ne traduit pas nécessairement l'existence de lésions résiduelles. Il semblerait donc séduisant d'introduire une sélection supplémentaire des patientes HPV+ en post-conisation.

Peu d'études ont évalué la performance du double immuno-marquage dans ce cadre. Dans une étude récente [16], Polman a montré une sensibilité équivalente du couple frottis/test HPV et du couple test HPV/p16/Ki67 (89 % *versus* 87 %) mais une spécificité significativement plus importante du couple HPV/p16/Ki67 (74 % *versus* 58 %) sur des prélèvements cytologiques à 6 et 12 mois après conisation pour lésion de haut grade. Le marquage p16/Ki67 a donc probablement une place dans ces indications, notamment en cas de test HPV+ et de cytologie négative, mais cette place reste encore à préciser.

IV. DOUBLE IMMUNOMARQUAGE P16/KI67 DANS LE DÉPISTAGE PRIMAIRE

Certaines données concernant le dépistage primaire des lésions du col utérin sont maintenant bien définies. Les limites de l'examen cytologique standard sont connues (sensibilité autour de 70 % *versus* 95 % pour le test HPV) [17] et si un dépistage organisé et généralisé voit le jour, le test HPV semble être le test de choix à réaliser en première intention. Cependant, sa faible spécificité ne permet pas un triage suffisamment sélectif. Une cytologie devra donc être réalisée en seconde intention. Si cette cytologie met en évidence des lésions mineures (ASCUS et LSIL notamment) nous avons vu tout l'intérêt de l'immunomarquage p16/Ki67 dans le triage de ces lésions pour sélectionner les patientes à adresser en colposcopie.

En revanche qu'en est-il de la prise en charge des patientes avec un test HPV+ et une cytologie négative ?

Dans les études évaluant l'intérêt de p16/Ki67, dans ces situations, 25 à 35 % des femmes dépistées HPV+ avec une cytologie normale présentaient un test p16/Ki67 positif [18-22]. Toutes s'accordent pour dire que la sensibilité de p16/Ki67 est identique à celle de la cytologie mais que la spécificité est meilleure dans la détection des lésions CIN2+. Si l'on regarde dans le détail, deux questions pratiques se posent :

- quelle est la fréquence des lésions de haut grade dans ces populations test HPV+/cytologie- ? Elle n'est pas négligeable, variant entre 6 et 12 % suivant les études. Il y a donc un réel bénéfice à disposer d'un moyen de sélection de ces cytologies ;
- *a contrario*, dans cette situation test HPV+/cytologie-, en cas de p16/Ki67 négatif quel est le risque de méconnaître une lésion CIN2+ ? Il semble extrêmement faible, autour de 1 % pour la plupart des études. Le marquage p16/Ki67 pourrait donc être utilisé comme autre palier de triage, sa positivité aiguillant la patiente vers une colposcopie. Sa place précise reste à affiner.

V. PERSPECTIVES : STRATÉGIE D'INTERPRÉTATION DU DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Actuellement, une seule cellule double marquée fait considérer le marquage positif. Afin d'améliorer la spécificité de cette technique dans la détection des lésions de haut grade, il serait intéressant de prendre en compte le nombre de cellules double-marquées et éventuellement de définir un autre seuil de positivité.

Dans une série de frottis ASC-H [23], les auteurs ont évalué différents seuils de positivité en fonction du nombre de cellules. À titre d'exemple, si le palier était situé à 20 cellules, tous les cas correspondaient en histologie à des lésions de haut grade.

D'autres équipes [18, 24] ont étudié différents paliers de positivité en fonction du nombre de cellules marquées. Ces travaux ont montré que plus le nombre de cellules double-marquées était important plus la gravité de la lésion histologique était grande, avec des données statistiquement significatives. Pour Uijerwall [18], la spécificité de détecter les lésions de CIN2+ est de plus de 90 % avec au moins 6 cellules marquées, mais la sensibilité chute de 69 % (pour une seule cellule) à 45 %.

Il semble donc prématuré de modifier les critères de positivité de ce test. Si un autre seuil de positivité doit être utilisé, il nécessite d'être précisé par des études complémentaires avant son application en routine. En revanche, ces données soulignent toutes l'impact du nombre de cellules sur le risque de diagnostiquer une lésion de haut grade sur les biopsies. Le nombre de cellules positives semble être une information importante et devrait certainement être systématiquement indiqué par le cytologiste dans le compte rendu.

CONCLUSION

Le double immunomarquage p16/Ki67 est incontestablement un outil diagnostic précieux qui a toute sa place dans la prise en charge des frottis du col utérin.

Il a beaucoup d'atouts. C'est une technique simple de réalisation, reproductible, peu coûteuse et ne nécessitant pas, dans la plupart des cas, de nouveau prélèvement. L'engouement pour cette technique doit néanmoins être tempéré afin de ne pas conduire à la réalisation d'immunomarquage quasi systématique face à un frottis pathologique. Ces indications doivent donc être ciblées.

Les données solides de la littérature ont montré son intérêt dans le triage des ASCUS chez les patientes de moins de 30 ans et des LSIL. Il a certainement son utilité dans la surveillance après conisation mais sa place reste encore à définir.

Il ne semble pas en revanche opportun de le proposer en routine sur des ASC-H ou des lésions glandulaires.

Enfin, si le dépistage primaire et généralisé voit le jour, il sera sans conteste un des outils de triage. La finalité dans toutes ces situations étant de permettre une meilleure sélection des patientes devant bénéficier d'une colposcopie.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare 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] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

[2] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al; PALMS Study Group. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol 2015;123(6):373-81.

[3] Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. Cancer Cytopathol 2011 25;119(3):158-66.

[4] Nayar R, Wilbur DC: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd eds. New York: Springer, 2015.

[5] Wentzensen N, Fetterman B, Tokugawa D, Schiffman M, Castle PE, Wood SN, *et al.* Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. Cancer Cytopathol 2014;122(12):914-20.

[6] Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Rollo F, Bulletti S, Cesarini E, et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a /Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. Cancer Cytopathol 2017;125(3):212-20.

[7] Allia E, Ronco G, Coccia A, Luparia P, Macrì L, Fiorito C, *et al.* Interpretation of p16(INK4a)/Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. Cancer Cytopathol 2015;123(4):212-8.

[8] Waldstrøm M, Christensen RK, Ørnskov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. Cancer Cytopathol 2013;121(3):136-45.

[9] Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, *et al.* Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. Clin Cancer Res 2012;18(15): 4154-62.

[10] Tjalma WA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;210:275-80.

[11] Ravarino A, Nemolato S, Macciocu E, Fraschini M, Senes G, Faa G, Negri G. CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. Am J Clin Pathol 2012;138(5):652-6.

[12] Singh M, Mockler D, Akalin A, Burke S, Shroyer A, Shroyer KR. Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. Cancer Cytopathol 2012;120(1):26-34.

[13] Lee S, Rose MS, Sahasrabuddhe VV, Zhao R, Duggan MA. Tissue-based immunohistochemical biomarker accuracy in the diagnosis of malignant glandular lesions of the uterine cervix: a systematic review of the literature and meta-analysis. Int J Gynecol Pathol 2017;36(4):310-22.

[14] 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;124(4):261-72.

[15] Sekoranja D, Repse Fokter A. Triaging Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion With p16/Ki67 Dual Stain. J Low Genit Tract Dis 2017;21(2):108-11.

[16] Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JW, *et al.* Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. Int J Cancer 2017;140(2):423-430.

[17] Lavoué V, Bergeron C, Riethmuller D, Daraï E, Mergui JL, Baldauf JJ, *et al.* Cervical screening: toward a new paradigm? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39(2):102-15.

[18] Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, van Kemenade FJ, Rijkaart D, Berkhof J, *et al.* Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual stained cytology testing: baseline and longitudinal data. Int J Cancer 2015;136(10): 2361-8.

[19] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al; PALMS Study Group. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst 2013;105(20):1550-7.

[20] Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, *et al.* Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecol Oncol 2011;121(3): 505-9.

[21] Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling E, *et al.* p16/Ki-67 dual stain cytology for detection of cervical precancer in hpv-positive women. J Natl Cancer Inst 2015;107(12):djv257.

[22] Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, Ridder R. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. Gynecol Oncol 2017;144(1):51-56.

[23] Koo YJ, Hahn HS, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Kim HS, *et al.* Dual immunostaining of cervical cytology specimens with atypical squamous cells for p16/Ki-67 does not exclude the existence of a high-grade squamous intraepithelial lesion. Virchows Arch 2013;463(5):689-96.

[24] Ziemke P. p16/Ki-67 Immunocyto-chemistry in Gynecological Cytology : Limitations in Practice. Acta Cytol 2017;61(3):230-236.

Intérêts et limites des tests HPV utilisés en routine

J.C. NOEL*, I. FAYT, P. SIMON, D. HASTIR
(Bruxelles, Belgique)

Mots clés : HPV, sensibilité, limites, dépistage, cytologie, CIN2+

Dans le contexte d'un potentiel dépistage primaire de séquences virales HPV à « haut risque » (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) pour la détection des lésions de CIN2+, la connaissance des limites de sensibilité des différentes techniques de biologie moléculaire utilisées en routine apparaît cruciale. Dans les lésions dites de CIN2+, une intégration du génome viral dans la cellule hôte apparaît comme étape « clé » et cette intégration s'accompagne le plus souvent d'une perte de séquences génomiques E1 ou L1, qui constituent les « *primers* » utilisés dans certains tests de routine (MY9/11, SPF10, G5+/6+, etc.). Dès lors, d'autres tests, ciblant les régions E6/7 bien préservées dans les lésions de CIN2+, ont vu le jour mais les potentiels faux négatifs, engendrés par ces techniques, demeurent peu connus.

Hôpital universitaire Erasme - Service d'anatomie pathologique
Unité de gynécopathologie et de pathologie mammaire - ULB
Route de Lennik 808 - 1070 Bruxelles - Belgique

* Correspondance : Jean-Christophe-Noel@erasme.ulb.ac.be

Afin de vérifier les potentiels faux négatifs engendrés par ces nouvelles techniques, nous avons testé la sensibilité du test *BD onclarity HPV assay* dans une série de 123 lésions clairement positives à la cytologie (ASC-H et HSIL) et avec des lésions de CIN2+, p16-positives démontrées lors de l'examen histologique.

Nous avons pu démontrer ainsi que si 119/123 des lésions de CIN2+ s'avéraient positives avec ce test, 4 lésions de CIN2-3 avaient clairement été étiquetées négatives (sensibilité = 96,7 %), et ce, malgré un contrôle interne β-globine-positif.

En conclusion, contrairement à une idée fréquemment répandue, la majorité des tests HPV, s'ils sont robustes et fiables, n'ont malheureusement pas une sensibilité « absolue » et peuvent engendrer des faux négatifs (au minimum 4 % dans notre expérience). Nos résultats confirment ceux (« peu divulgués ») d'autres études cliniques plus larges (4 à 11 % de faux négatifs dans l'étude ARTISTIC *trial* avec la technique HCII ; 12 % de faux négatifs dans l'étude ATHENA avec la technique Cobas 4800) [1, 2].

Déclaration publique d'intérêt

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

Bibliographie

[1] Noel JC, Simon P: Limitations on the detection rate of high-risk HPV by hybrid capture 2 methodology in high grade intraepithelial (HSIL) or atypical squamous cells-cannot exlude HSIL (ASC-H) cytological lesions with proved CIN2. Anal Cell Pathol (Amst) 2015;2015: 746502.

[2] Dudding N, Crossley J. Sensitivity and specificity of HPV testing: what are the facts? Cytopathology 2013;24:283-8.

Le contrôle triennal des frottis anormaux HPV-négatifs est-il risqué ? Oui

Y. Joueidi[1], I. Enderle[1], K. Nyangoh-Timoh[1], V. Lavoué[1], J. Levêque[1], J.L. Pretet[2]
(Rennes, Besançon)

Résumé

Les frottis ASC-US et les frottis AGC doivent bénéficier d'un test HPV de première intention avec, en cas de test virologique, un suivi cytologique à 3 ans selon les recommandations 2017 de l'INCa. Le choix du test HPV est crucial et il est impératif que ce test réponde aux exigences de qualité des autorités de santé. Son exécution par le praticien doit être rigoureuse et les conditions de stockage et transport au laboratoire doivent être respectées. Les frottis ASC-US et AGC peuvent révéler (dans de rares cas) des lésions qui ne seront pas dépistées par le test virologique : des lésions invasives, comme cela est reconnu dans la littérature, sans que les paramètres cliniques (stade des lésions et donc possibilité d'un diagnostic clinique) soient précisés, des lésions glandulaires, en gardant à l'esprit la rareté des frottis AGC qui les révèlent souvent, qui elles aussi sont susceptibles d'avoir rapidement une traduction clinique alertant le praticien.

Mots clés : col utérin, adénocarcinome in situ, colposcopie, HPV, cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

1. CHU Anne de Bretagne - Département de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine - 16 boulevard de Bulgarie - 35002 Rennes
2. EA3181 - Université Bourgogne Franche-Comté - CNR HPV - CHU de Besançon - Boulevard Alexandre Fleming – 25000 Besançon

Correspondance : Jean.Leveque@chu-rennes.fr

INTRODUCTION

Les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) éditées en janvier 2017 [1] ont introduit en France la recherche de virus HPV (*human papillomavirus*) à haut risque (hr-HPV) dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin et des lésions pré-cancéreuses du col utérin. Ce dépistage reste, en France, basé sur le frottis cervico-utérin (FCU) qui doit être réalisé chez toute patiente asymptomatique ayant ou ayant eu des rapports sexuels entre 25 et 65 ans tous les 3 ans après un premier contrôle à 26 ans [2]. Les frottis ASC-US (*atypical squamous cell of uncertain significance*), et les frottis AGC (*atypical glandular cell*) doivent bénéficier, selon les recommandations, d'un test HPV de première intention avec, en cas de test virologique, un suivi cytologique à 3 ans (avec en sus, en cas de frottis AGC chez les patientes de plus de 45 ans, une exploration endo-utérine) : cette recommandation repose sur des publications rapportant, en situation de dépistage, une forte valeur prédictive négative (> 98 %) du test HPV négatif, avec une durée de protection vis-à-vis des lésions précancéreuses et cancéreuses estimée à 5 ans [3].

Dans cette présentation, il n'est pas question de remettre en cause les recommandations de l'INCa : elles reposent sur des données scientifiques objectives, sont cliniquement pertinentes dans le cadre du dépistage (qui est toujours à la peine en France en l'absence d'organisation nationale), et peuvent être appliquées sans que l'on soit un expert du domaine ; à ce titre, la première ligne décisionnelle, qui préconise un test HPV de triage pour les frottis de bas grade de loin les plus fréquents [4] (FCU ASC-US) qui ne recouvrent pas de lésions dans un nombre important de cas, est sans doute un progrès réel.

Le contrôle à 3 ans d'un FCU ASC-US et AGC avec test HPV négatif initial peut, toutefois, méconnaître des lésions graves dans deux circonstances particulières :

- le test virologique choisi est pris en défaut parce qu'il pêche par sa qualité,
- le test virologique est de qualité mais il est négatif alors que la patiente a, en réalité, une lésion cervicale.

I. LES CRITÈRES DE QUALITÉ DU TEST VIROLOGIQUE

L'intérêt croissant, depuis une décennie, pour la recherche d'HPV en pratique clinique a contribué au développement de nombreux tests moléculaires par les compagnies de diagnostic [5].

I.a. Principe des tests HPV

La détection de l'ADN des HPV et, plus récemment, des ARN viraux est réalisée, soit à partir de frottis cervico-utérins dédiés, déposés dans un milieu de recueil de cellules spécifiques, soit à partir d'une fraction des cellules prélevées dans un milieu de cytologie liquide. Les techniques de biologie moléculaire mises, ensuite, en œuvre reposent sur la détection de séquences virales cibles correspondant à tout ou partie du génome des hr-HPV, soit par hybridation à l'aide de sondes spécifiques et détection des hybrides, soit par amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) à l'aide d'amorces spécifiques des HPV.

Les différents tests HPV disponibles sont caractérisés par :

– le spectre des HPV détectés : certains tests détectent les HPV à bas risque (br-HPV), associés préférentiellement aux lésions à type de condylomes externes, les hr-HPV associés aux lésions précancéreuses et aux cancers du col de l'utérus, ou les deux ;
– les formats de détection : les HPV peuvent être détectés de façon combinée, sans précision du ou des génotypes présents, en distinguant, tout de même, les HPV haut et bas risque, de façon combinée pour les principaux hr-HPV avec une identification spécifique des HPV16, 18 et parfois 45 (trousses de génotypage partiel), et de façon spécifique, on parle alors de génotypage complet (dans ce dernier cas, le nombre de génotypes identifiés est variable d'une trousse à l'autre) ;
– la nature de la cible recherchée : si la plupart des tests ciblent l'ADN viral (c'est-à-dire le génome du virus), des tests plus récents détectent certains ARN viraux qui codent notamment les oncogènes. Il est à noter que la proportion d'échantillons positifs pour les ARN d'HPV est inférieure à la proportion de ceux positifs pour l'ADN d'HPV [6], et que la sensibilité des tests basés sur la détection d'ARN est moindre en population chez les patientes présentant des frottis ASC-US que les tests basés sur la capture d'hybride [7] ;

– leur méthode de détection/amplification/révélation : certaines trousses basées sur l'hybridation liquide utilisent une amplification de signal (trousse HC2 par exemple) alors que d'autres utilisent une amplification de la cible, c'est le cas des trousses basées sur la PCR. La stratégie de révélation des cibles d'intérêt conditionne les performances des tests. Par exemple, ceux basés sur une hybridation liquide présentent une sensibilité analytique moins bonne que ceux basés sur une PCR.

I.b. Performances des tests HPV

La performance analytique est la capacité du test à détecter la cible recherchée avec une sensibilité et une spécificité optimales. Plus une technique est sensible et plus elle sera à même de détecter de très faibles quantités d'HPV. Toutefois, cette sensibilité peut varier, notamment en fonction de la nature du prélèvement (frottis, biopsie), de sa qualité ou encore de ses conditions de stockage avant analyse. La spécificité analytique est la capacité du test à ne détecter que la cible recherchée. Compte tenu de la forte identité de séquences entre certains types d'HPV [8], il peut exister des réactions croisées et la présence d'HPV non ciblés peut conduire à un résultat positif.

Les performances cliniques correspondent à la capacité d'un test à identifier, dans un groupe de sujets, ceux atteints d'une maladie avec la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité. La « sensibilité clinique », qui est aussi appelée « sensibilité diagnostique » correspond à la probabilité qu'un test donne un résultat positif (présence d'HPV) chez des patientes présentant une lésion précancéreuse ou un cancer du col de l'utérus. Dans le cadre du dépistage, les tests de détection des HPV doivent avoir une sensibilité clinique maximale de façon à identifier toutes les patientes avec une lésion. La spécificité clinique/diagnostique correspond à la probabilité que le test soit négatif chez des femmes sans lésion.

I.c. Qu'est-ce qu'un « bon » test HPV ?

D'un point de vue pratique, un bon test HPV est un test apportant au clinicien une information qui, selon le contexte clinique de la patiente, lui permettra d'adapter sa prise en charge en fonction du résultat. Pour le biologiste, la réalisation d'un test HPV se décline en trois phases dites pré-analytique, analytique et post-analytique. Si les phases analytique

(l'analyse en elle-même) et post-analytique (validation, édition et transmission des résultats, gestions des prélèvements et des déchets, etc.) dépendent essentiellement du biologiste, la phase pré-analytique est assumée, en partie, par le clinicien qui effectue le prélèvement. En effet, sans un bon prélèvement, difficile d'avoir un bon test HPV. C'est pourquoi des recommandations sur les conditions de prélèvement, de stockage et de transports des échantillons doivent être fournies au clinicien pour que ceux-ci soient conformes pour la recherche d'HPV.

Le recueil de cellules du col de l'utérus en vue d'une recherche d'HPV peut se réaliser, soit à l'aide d'un dispositif dédié au test moléculaire, soit à l'aide d'un dispositif dédié initialement à la cytologie en couche mince. Dans les deux cas, le clinicien utilisera une cytobrosse qui sera ensuite plongée dans un milieu de conservation.

I.c.1. Cas des dispositifs dédiés aux tests moléculaires

Ces dispositifs ont pour seul objectif de permettre le recueil de cellules en vue d'une analyse moléculaire pour la recherche d'ADN ou d'ARN d'HPV. Les milieux disponibles, qui assurent une bonne conservation des acides nucléiques, ont été développés par des sociétés de diagnostic de façon à ce qu'ils soient adaptés à la trousse de détection des HPV qu'elles commercialisent. D'une façon générale, il n'est pas souhaitable d'utiliser un milieu de conservation des cellules développé par une société avec une trousse de détection des HPV d'une autre compagnie, au risque de biaiser les résultats. Le principal intérêt des prélèvements dédiés réside dans le fait que la totalité de l'échantillon sert à l'analyse moléculaire, ce qui limite les risques de contamination ou de faible représentativité de l'échantillon.

I.c.2. Cas des dispositifs dédiés à la cytologie en couche mince

L'avènement de la cytologie en couche mince a permis de proposer un test HPV réflexe à partir de la fraction non utilisée du frottis ayant servi à l'analyse cytologique. Toutefois, dans la mesure où le milieu de conservation des cellules a été développé pour préserver la morphologie des cellules, il ne permet pas forcément une bonne conservation des acides nucléiques, ce qui peut remettre en cause la faisabilité d'un test HPV : en France, de nombreux milieux de cytologie en couche mince sont disponibles, mais ils ne sont pas tous compatibles pour la réalisation d'un test HPV.

Que ce soit pour les milieux dédiés ou pour les milieux de cytologie en couche mince, les recommandations en termes de stockage (délai et température) et d'envoi des échantillons doivent être

absolument respectées de façon à fournir au biologiste un prélèvement dont la qualité lui permettra d'effectuer un test HPV. Si ces conditions ne sont pas respectées, le prélèvement pourra être rejeté par le biologiste qui ne prendra pas la responsabilité de réaliser un test HPV sur un prélèvement non conforme.

L'objectif d'un test de diagnostic virologique est de déterminer si un échantillon est infecté ou non par un HPV et, le cas échéant, de déterminer le(s) génotype(s), y compris lorsque le virus est en très faible quantité. Les tests de diagnostic doivent donc avoir une sensibilité et une spécificité analytiques maximales. Les meilleurs tests pour poser un diagnostic sont très certainement les tests de génotypage complet basés sur des techniques d'amplification de cible qui permettent, grâce à leur excellente sensibilité analytique et à la possibilité de multiplexage (ciblage simultané de plusieurs HPV), la détection de très nombreux génotypes d'HPV haut et bas risque. Toutefois, si la comparaison de résultats de génotypage, obtenus par différentes trousses, est globalement satisfaisante, en particulier pour la détection des HPV16 et 18, des discordances peuvent être observées sur certains génotypes, notamment lors d'infections multiples [9]. Ces discordances illustrent les différences de performances analytiques de chaque trousse et le clinicien doit toujours rester critique face à un résultat de génotypage.

I.d. La qualité

Afin de garantir la qualité des trousses de diagnostic *in vitro* commercialisées, il existe des procédures réglementaires de vérification de leurs performances dont les modalités varient en fonction des zones géographiques :

- le marquage CE, appliqué aux dispositifs de diagnostic *in vitro* (CE IVD), est nécessaire pour qu'un dispositif de diagnostic *in vitro* soit commercialisé dans l'espace économique européen. Ce marquage est obtenu après vérification par le fabriquant ou l'importateur des procédures de conception et de fabrication du dispositif selon les exigences essentielles de sécurité et de santé (EESS) définies dans la directive 98/79/CE du Parlement européen ;
- le marquage *Food and Drug Administration* (FDA) américain assure l'innocuité et l'efficacité du dispositif. Cette approbation est obtenue après avoir notamment fait la preuve de l'originalité, des performances analytiques et cliniques du test de diagnostic *in vitro*. Cette approbation nécessite généralement la mise en

place d'études cliniques dont les résultats alimenteront le dossier de demande d'approbation.

Après la publication de la loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires) en juillet 2009 et de l'ordonnance d'application relative à la biologie médicale en janvier 2010, il est indiqué qu'« *un laboratoire de biologie médicale ne peut réaliser d'examen de biologie médicale sans accréditation* ». Le référentiel utilisé pour l'accréditation est la norme ISO 15189, qui stipule que tout laboratoire doit apporter la preuve de la maîtrise de l'ensemble des processus mis en œuvre pour réaliser une analyse de biologie et rendre un résultat de qualité aux prescripteurs. L'accréditation qui fait suite à un audit sur site du système de management de la qualité et de la maîtrise des trois phases analytiques est délivrée par un organisme indépendant, le Comité français d'accréditation (COFRAC). D'ici 2020, tout laboratoire réalisant des examens de biologie médicale devra être accrédité, ce qui aura pour conséquence d'améliorer encore la fiabilité des tests HPV. Une enquête réalisée en 2009 sous l'égide du Centre national de référence des HPV a mis en évidence que près de la moitié des laboratoires de microbiologie pratiquaient, en France, la détection dans des conditions non conformes en raison de milieu de transport non marqués, soit non validés par les trousses de détection utilisées [10].

II. LES LÉSIONS INVASIVES HPV-NÉGATIVES

Plusieurs publications récentes ont souligné que d'authentiques cancers invasifs du col utérin avaient échappé au dépistage virologique et cytologique.

II.a. Les études récentes longitudinales rétrospectives

Elles présentent toutes une méthodologie identique : retracer l'histoire cytologique et virologique récente des patientes chez qui vient d'être découvert un cancer invasif du col utérin. Nous avons retenu les études numériquement riches en cancer et comprenant les patientes ayant eu dans l'année précédant le diagnostic de cancer invasif des tests de dépistage virologique et cytologique. Elles sont le reflet de la pratique clinique actuelle dans de larges populations, mais doivent être interprétées en tenant compte des recommandations américaines qui

préconisent une colposcopie chez les patientes ASC-US HPV-positives mais aussi un co-testing virologique et cytologique à 1 an, en cas de cytologie négative et virologie positive. Par ailleurs, le stade du cancer ou la séméiologie clinique éventuelle (qui en théorie contre-indique le dépistage qui s'adresse aux sujets a-symptomatiques) ne sont pas précisés dans ces travaux.

Blatt *et al.* [11] ont analysé les résultats du dépistage virologique et cytologique chez 256 648 femmes de 30 à 65 ans dans l'année ayant précédé la découverte de leur cancer invasif (sans que le stade du cancer soit précisé) : 74,7 % des patientes étaient HPV+, 73,8 % avaient une cytologie positive au seuil d'ASC-US et 89,2 % avaient un co-test positif, avec au total 1,6 % des patientes présentant une lésion histologiquement prouvée CIN3+. Dans cette population, 14,5 % des patientes présentaient une cytologie négative et un test HPV positif (37 243/256 648), dont 5,2 % présentaient des lésions CIN3+ parmi lesquelles 35,4 % avaient un cancer invasif du col utérin. Ainsi, parmi les 526 femmes présentant un cancer invasif du col utérin :

– 18,6 % avaient un test virologique négatif ;
– 12,2 % avaient une cytologie négative ;
– 5,5 % avaient co-test négatif.

Dans cette population de patientes avec un cancer invasif, étaient retrouvées 169 femmes avec un sous-type histologique adénocarcinomateux dont :

– 26,6 % avaient un test virologique négatif ;
– 20,7 % une cytologie négative ;
– 8,3 % un co-test négatif.

La publication conjointe de Zheng *et al.* [12] porte sur 427 patientes chinoises ayant bénéficié d'un test HPV dans l'année précédant le diagnostic du cancer (âge moyen de 45,6 ans allant de 23 à 81 ans, cancer invasif de stade non précisé comportant 364 carcinomes squameux, 56 adénocarcinomes et 7 formes rares). Le temps moyen entre la biopsie diagnostique et le test de dépistage (virologique ou cytologique) était en moyenne de 1,3 mois. Le test HPV était négatif chez 6,5 % des patientes (5 % de test négatif en cas de carcinome squameux, et 25 % en cas d'adénocarcinome). Parmi ces patientes, 155 avaient eu, en sus, un frottis qui était pathologique dans 98,1 % des cas (1,9 % de FCU négatifs), et 15 patientes avaient un test HPV négatif (9,7 % des cas). Parmi les frottis positifs, 10,3 % étaient des ASC-US, et 9,7 % des AGC (AGC sous-tendus par un adénocarcinome dans 61,1 % des cas). Parmi les patientes ayant présenté un FCU AGC,

5/15 étaient HPV-négatives (33 %), tandis que seulement 1 patiente avec frottis ASC-US était testée négativement en virologie (6,7 %). Parmi les 18 cas d'adénocarcinomes invasifs chez ces 155 patientes ayant bénéficié d'un test HPV et d'un FCU, 6 cas étaient HPV-négatifs, mais avec toujours une cytologie positive, et, parmi les 11 cas avec un frottis AGC, 5 présentaient un test virologique négatif.

Le troisième article [13] a analysé 525 cas de carcinomes invasifs de sous-type squameux : 493, adénocarcinomateux : 25 dont 19 de type usuel et 7 cas de carcinome adénosquameux. Parmi ces patientes, 90,9 % avaient un test HPV négatif dans l'année précédente (dont 438 sur 477 dans les 3 mois, la grande majorité des patientes ayant eu le test HPV lors de leur première consultation ayant abouti au diagnostic). Quinze pour cent des patientes avaient un test HPV négatif lors de la consultation diagnostique, 14,7 % parmi les carcinomes squameux, 33,3 % parmi les adénocarcinomes (exclusivement ceux de type usuel), et 14,3 % parmi les carcinomes adénosquameux. La cytologie a été effectuée chez 238 patientes avec un délai moyen de 1,6 mois (1,2-11 mois) avant le diagnostic de cancer, et 15,5 % des patientes avaient une cytologie normale. Deux cent trente et une patientes avaient bénéficié d'un co-test cyto-virologique (218 avec un carcinome squameux, 9 avec un adénocarcinome et 4 avec un carcinome adénosquameux) : 77,5 % avaient un co-test +/+, 3,9 % un co-test -/-, 6,9 avaient seulement la cytologie positive et 11,7 % seulement le test virologique positif. En considérant les frottis de bas grade, 6 frottis AGC sur 7 étaient HPV+ et 15 frottis ASC-US sur 16 étaient HPV+. Au total, là encore, des cancers invasifs et singulièrement les sous-types adénocarcinomateux peuvent être méconnus par un test virologique réalisé moins d'un an avant le diagnostic y compris chez des patientes ayant concomitamment une cytologie positive.

II.b. Les raisons possibles d'un test HPV négatif chez les patientes présentant des lésions cervicales invasives

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :
- certains sous-types histologiques de cancers invasifs ne sont pas liés à l'HPV (*cf. infra*) ;
- les cancers invasifs présenteraient, au moins pour certains, une charge virale moins importante, donc moins aisément détectable en particulier pour les hr-HPV non 16 et non 18 [14] ;

– certains cancers invasifs du col utérin sont d'évolution rapide, avec un passage court des lésions pré-malignes pour parvenir au cancer invasif en un temps court et ne permettant pas le dépistage : ainsi les âges moyens observés entre les CIN3 et les cancers invasifs sont de 1 an pour HPV 45 *versus* 9 ans pour HPV 18, et 17 ans pour les HPV de la série alpha 9 [15] ;
– des échecs de prélèvements, en particulier pour les lésions à développement endocervical (pour lesquels les HPV de la série alpha 7 ont un tropisme particulier) ;
– la nature du test choisi comme évoqué préalablement, qui peut ne pas repérer un HPV particulier ou manquer de sensibilité analytique : un article récent [16] a repris 61 cas de cancers invasifs (50 squameux, 8 adénocarcinomes (dont 5 de type usuel) et 3 formes mixtes) en comparant le test *Hybrid Capture* 2 effectué sur la cytologie réalisée dans l'année précédente et un génotypage par PCR sur la pièce opératoire du cancer : dans 45,9 % des cas, un HPV était détectable dont 2 HPV potentiellement oncogènes (HPV 26 et 73 non détectables par la trousse HC2).

III. LES LÉSIONS GLANDULAIRES NON HPV-INDUITES

Le spectre des lésions glandulaires est partiellement démembré [17] ; l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

– a supprimé le terme « dysplasies glandulaires » (*Low Grade Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia*) rarement retrouvées isolément, dont le diagnostic est délicat et peu reproductible entre pathologistes, et dont on connaît mal l'évolution (potentiellement vers les lésions de haut grade ?) et donc sans prise en charge univoque ; cette entité a disparu des classifications depuis 2014 ;
– mais conservé :
  • les adénocarcinomes *in situ* (*AIS, ou High Grade Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia*) qui sont d'authentiques lésions pré-malignes, dont on distingue les variétés endocervicales usuelles HPV-induites, et les rares sous-types (*intestinal, tubaire ou Stratified Mucin-producing Intraepithelial LEsion ou SMILE*) ;
  • les adénocarcinomes invasifs, endocervicaux usuels HPV-induits et les formes plus rares non HPV-induites [18] (gastriques, mesonéphriques, à cellules claires, etc.) sans

oublier les formes mixtes associant un contingent glandulaire et squameux (carcinomes adénosquameux).

Dans une méta-analyse issue des données monde de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), Clifford a présenté la distribution des HPV chez les patientes ayant des frottis normaux, des frottis AGC, des lésions d'adénocarcinomes *in situ* et invasifs : très clairement, il apparaît dans cette étude une grande proximité entre, d'une part, les groupes de patientes ayant des frottis normaux et AGC et, d'autre part, les groupes de patientes avec adénocarcinomes *in situ* ou invasifs. Ainsi, les AGC sont plutôt un témoin d'infection HPV que véritablement un précurseur de lésions glandulaires, tandis que les adénocarcinomes *in situ* sont de vrais précurseurs des ADC (avec une distribution des HPV identique où l'on retrouve la prédominance des HPV 7).

Deux points sont à souligner cependant :

– seulement 84 % des adénocarcinomes qui sont volontiers révélés par un frottis AGC sont HPV positifs ;
– certaines lésions malignes adénocarcinomateuses que l'on pensait d'origine endocervicale sur la foi de la cytologie cervicale (frottis AGC) sont en réalité d'origine endométriale ou annexielle (ovaires et trompes) [19].

Un article très récent a analysé le devenir de 3 709 femmes présentant un frottis AGC dont 2 287 avaient concomitamment été associées à un test virologique (HC2) [20] : il s'agit de la grande plus série mondiale publiée, en sachant la rareté de ce type de frottis (0,18 à 0,74 % des frottis [21]). Le pourcentage de frottis HPV positif était de 27,7 %, très élevé (84 %) dans le groupe de frottis mixte AGC et HSIL (*High grade Superficial Intra-epithelial Lesion*), et nul en cas de frottis AGC évoquant une atypie des cellules endométriales. Parmi ces 2 287 patientes, 1 857 (81,2 %) ont eu un suivi histologique dans l'année, et 516 lésions (27,8 %) ont été mises en évidence : 310 cas de CIN1, 97 CIN2/3, 32 cas de lésions glandulaires (8 adénocarcinomes invasifs, 6 CIN2/3 et AIS, et 18 AIS purs), 22 lésions endométriales atypiques, 56 cas d'adénocarcinomes endométriaux, et 5 carcinomes métastatiques. La répartition des lésions histologiques observées dans le suivi varie selon le statut HPV initial : 22,9 % des patientes HPV-positives ont présenté des lésions histologiques, contre seulement 6,4 % chez les HPV-négatives. Si l'on considère le nombre de patientes ayant présenté des lésions alors qu'elles avaient un test HC2 négatif après un frottis AGC, et en excluant les cas de lésions endométriales malignes

ou prémalignes qui auraient pu être diagnostiquées par une exploration endo-utérine chez les plus de 50 ans (en France, la recommandation est d'explorer les frottis AGC chez les plus de 45 ans par un test HPV et une exploration endo-utérine), 27 patientes sur 1 270 (2,13 %) n'auraient pas eu de diagnostic posé en raison d'un test HPV négatif : 8 cas de CIN2/3, 2 cas d'adénocarcinome invasif et *in situ*, 4 cas de métastases cervicales, et 13 cas d'adénocarcinome invasif (5) ou lésion prémaligne endométriale (8).

Ainsi, les nouvelles recommandations pourraient manquer un peu plus de 2 % de lésions endocervicales en recommandant, après un frottis AGC, le test HPV : on peut espérer que le sens clinique des praticiens français et bretons pratiquant les frottis s'applique devant un col d'aspect inhabituel et réduise encore ces chiffres…

CONCLUSION

Deux écueils menacent le praticien face aux nouvelles recommandations concernant le contrôle à 3 ans des frottis HPV négatifs :

- avoir une confiance excessive dans des tests virologiques qui n'ont pas été approuvés par les autorités de santé ;
- appliquer les recommandations sans tenir compte du contexte clinique :
  - un frottis anormal n'est pas toujours pathologique, mais doit retenir l'attention du clinicien : si un col paraît anormal lorsque l'on examine la patiente, et quand bien même le frottis effectué (malgré tout) est de bas grade, le test HPV n'est pas le bon examen pour faire le diagnostic d'un cancer invasif ;
  - les frottis AGC sont rares et non univoques : les rares lésions endocervicales non HPV-induites sont volontiers cliniquement parlantes (saignements génitaux, leucorrhées glaireuses, etc.) amenant à une démarche diagnostique qui n'a rien à voir avec le dépistage.

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

Bibliographie

[1] INCa. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations et référentiels. *http://www.has-sante.fr.* 2017.

[2] HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *http://has-sante.fr. 2010.*

[3] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008;337:a1754.

[4] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassale M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Île-de-France, enquête CRISAP 2002. BEH. 2005;2.

[5] Guenat D, Riethmuller D, Ramanah R, Morel A, Aubin F, Mougin C, *et al.* Diagnostic moléculaire des papillomavirus humains (HPV) : quel(s) test(s) en pratique clinique ? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016;45:1009-19.

[6] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen K, Halfon P, *et al.* Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. International journal of cancer 2011;129:691-701.

[7] Thomsen LT, Dehlendorff C, Junge J, Waldstrom M, Schledermann D, Frederiksen K, *et al.* Human papillomavirus mRNA and DNA testing in women with atypical squamous cells of undetermined significance: A prospective cohort study. Int J Cancer 2016;139:1839-50.

[8] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 2010;401:70-9.

[9] Castle PE, Porras C, Quint WG, Rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, *et al.* Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. J Clin Microbiol 2008;46:3437-45.

[10] Heard I, Favre M, Fihman V. Enquête sur les pratiques de détection et de génotypage des papillomavirus humains dans les laboratoires de microbiologie en France en 2009. Ann Biol Clin (Paris) 2011;69:303-9.

[11] Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. Cancer Cytopathol 2015;123:282-8.

[12] Zheng B, Li Z, Griffith CC, Yan S, Chen C, Ding X, *et al.* Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. Cancer Cytopathol 2015;123:428-34.

[13] Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z, *et al.* History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. Cancer Cytopathol 2015;123:421-7.

[14] Wu Z, Qin Y, Yu L, Lin C, Wang H, Cui J, *et al.* Association between human papillomavirus (HPV) 16, HPV18, and other HR-HPV viral load and the histological classification of cervical lesions: Results from a large-scale cross-sectional study. J Med Virol 2017;89:535-41.

[15] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, *et al.* Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. International journal of cancer 2013;132:854-67.

[16] Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, *et al.* Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. Am J Clin Pathol 2017;147(5):477-83.

[17] McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. Histopathology 2013;62:138-60.

[18] Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG. HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix: A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. The American journal of surgical pathology 2017;41:1023-33.

[19] Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstetrics and gynecology 2006;107:701-8.

[20] Patadji S, Li Z, Pradhan D, Zhao C. Significance of high-risk HPV detection in women with atypical glandular cells on Pap testing: Analysis of 1857 cases from an academic institution. Cancer 2017;125:205-11.

[21] Wood MD, Horst JA, Bibbo M. Weeding atypical glandular cell look-alikes from the true atypical lesions in liquid-based Pap tests: a review. Diagnostic cytopathology 2007;35: 12-7.

Le contrôle triennal des frottis anormaux HPV-négatifs est-il risqué ? Non

X. Carcopino
(Marseille)

Mots clés : frottis cervico-utérin, cytologie, dépistage, test HPV, valeur prédictive négative, cancer du col utérin

INTRODUCTION

En France, même si la mise en place du dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) a permis de diminuer de façon importante l'incidence du cancer du col, celui-ci reste un problème de santé publique important. En 2015, on dénombrait 2 797 nouveaux cas pour 1 092 décès [1]. Même si ces chiffres sont finalement peu importants au regard d'autres cancers, comme celui du sein, il faut comprendre que ce cancer est d'autant plus dramatique qu'il touche des femmes jeunes, avec un pic d'incidence à 40 ans et un pic de mortalité à 51 ans [2]. À ceci s'ajoute le fait qu'il s'agit d'un cancer évitable. Le cancer du col

Hôpital Nord - AP-HM - Service de gynécologie-obstétrique - Aix-Marseille université
Chemin des Bourrely - 13015 Marseille

Correspondance : xcarco@free.fr

présente, en effet, toutes les caractéristiques justifiant la mise en œuvre de son dépistage. Il s'agit d'un cancer fréquent, dont l'histoire naturelle est lente, s'étalant sur de nombreuses années, précédé par des lésions précancéreuses dont le traitement est simple et permet d'éviter la survenue de la maladie et pour lesquelles il existe un test de dépistage efficace, acceptable et peu coûteux : le FCU. Même s'il est globalement de bon pronostic (survie nette standardisée à 5 et 10 ans, respectivement de 65 % et 58 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 2010), il est important également de remarquer que le cancer du col de l'utérus est l'un des seuls pour lequel le pronostic se dégrade en France, avec un taux de survie à 5 ans après le diagnostic en diminution, et un impact démontré du niveau socioéconomique sur la mortalité. La survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge est passée de 68 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993 à 62 % pour ceux diagnostiqués entre 2005 et 2010 [3]. La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus en France est un objectif clairement défini par le plan cancer 2014-2019 avec pour objectif une baisse de 30 % à 10 ans [4].

I. RATIONNEL DU DÉPISTAGE PAR FCU TRIENNAL

Le dépistage du cancer du col repose sur la pratique du FCU tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans, les deux premiers FCU devant être réalisés à un an d'intervalle [5, 6]. Si le dépistage du cancer du col utérin reste « opportuniste », l'organisation du dépistage est un objectif clairement annoncé du plan cancer 2014-2019 ; sa mise en œuvre devrait être effective en France d'ici peu [4]. Actuellement, la population éligible au dépistage en France est de 17 millions de femmes. Malheureusement, la participation au dépistage est insuffisante avec un taux de couverture de seulement 61 % sur la période 2010-2013 [7]. Par contre, les femmes qui sont dépistées le sont souvent en excès, avec un FCU réalisé à un rythme bien plus important que celui recommandé ; beaucoup de femmes en France ont, ainsi, un FCU tous les ans. La principale raison à cela est que beaucoup de médecins pensent offrir un dépistage de meilleure qualité à leurs patientes si celui-ci est réalisé plus souvent. Ce raisonnement repose sur la connaissance des performances limitées du FCU qui bénéficie d'une spécificité très forte, mais d'une sensibilité imparfaite, de l'ordre de 60 % [8]. Ceci signifie que la capacité du test à identifier les sujets indemnes de toute lésion intraépithéliale du col utérin est très bonne, mais que sa capacité à

identifier les patientes ayant une authentique lésion intraépithéliale du col utérin est limitée (risque de faux négatif). En pratique, les limites des performances du FCU ont été parfaitement illustrées dans une étude française qui montrait que sur 523 cancers diagnostiqués en 2006 en France, 31 % survenaient chez des patientes ayant un FCU normal dans les 3 années précédant le diagnostic [9]. On peut donc, à raison, s'interroger sur le bénéfice qu'apporterait la réalisation d'un FCU plus fréquemment.

Les données de la littérature apportent sur ce point une réponse très claire. La réalisation d'un FCU tous les 3 ans entre 25 et 65 ans n'est pas moins efficace que la réalisation d'un FCU tous les ans [10]. Ainsi, la pratique du FCU, selon les recommandations actuelles, permet d'obtenir une réduction de l'incidence cumulée du cancer du col de 90 %, contre 93 % lorsque le FCU est fait tous les ans, sans que cette différence soit statistiquement significative [10]. On note, par contre, que cette différence devient significative lorsque l'intervalle de temps entre deux FCU est rallongée, avec une diminution franche de la réduction d'incidence cumulée de cancer du col à 82 % et à 64 % si le FCU est réalisé entre 25 et 65 ans tous les 5 ans ou tous les 10 ans, respectivement [10]. En revanche, si l'augmentation de la fréquence des FCU ne fait pas mieux en termes de prévention du cancer du col de l'utérus, elle entraîne inévitablement une augmentation des coûts liée à l'augmentation du nombre de FCU réalisé et l'inconfort qui en découle pour les patientes. À ceci s'ajoute l'augmentation du risque de faux positifs du FCU et donc de traitements inutiles et potentiellement dangereux pour l'avenir obstétrical de ces patientes.

II. PERFORMANCES INTRINSÈQUES DU TEST HPV APPLIQUÉ AU DÉPISTAGE

Le test HPV consiste à rechercher la présence du papillomavirus humain, classiquement en mettant en évidence son acide désoxyribonucléique (ADN). En pratique, lorsque l'on réalise un test HPV, on recherche la présence des HPV dits à « haut-risque », c'est-à-dire les types viraux dont une infection persistante expose au risque de lésion intraépithéliale (LIE) et de cancer du col utérin [11]. Il est maintenant démontré que le test HPV est plus performant que le FCU pour le dépistage du cancer du col de l'utérus [12]. Le test HPV a fait la preuve d'une meilleure sensibilité, pour une spécificité équivalente,

se traduisant par un dépistage plus efficace et la réduction de la mortalité associée au cancer du col de l'utérus [13-16]. On notera surtout que la supériorité du test HPV s'explique par sa meilleure capacité au dépistage des lésions glandulaires du col utérin pour lesquelles le FCU n'est pas performant [13]. À ceci s'ajoute qu'un test HPV négatif permet d'envisager un allongement de l'intervalle entre deux tests de dépistage à 5 ans au lieu de 3 pour le FCU, permettant ainsi de réduire les coûts engendrés [17].

III. LA GESTION DES FROTTIS ANORMAUX : RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET INDICATIONS DU TEST HPV

La prise en charge d'un FCU anormal repose empiriquement sur la réalisation d'une colposcopie, examen de référence pour le diagnostic des LIE du col utérin. Néanmoins, au fil des années, la prise en charge des FCU anormaux a évolué et le test HPV a été proposé comme test de seconde ligne après un frottis ASCUS (*atypical squamous cell of unknowned significance*) [18]. Fin 2016, de nouvelles recomman-dations pour la prise en charge des FCU anormaux ont été publiées [19]. Le test HPV est maintenant recommandé dans deux indications : le triage des ASCUS et des anomalies cytologiques glandulaires (AGC) [19]. Il n'est pas recommandé pour le triage des autres anomalies cytologiques et n'est toujours pas recommandé pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus.

IV. FCU ASCUS ET TEST HPV NEGATIF

Représentant un peu moins de 5 % des FCU, l'ASCUS est l'anomalie cytologique la plus fréquente et sa prise en charge est un enjeu majeur de santé publique. Sa particularité est qu'il s'agit d'un faux positif dans la très grande majorité des cas, puisque près de 85 % des patientes ayant un FCU ASCUS ont en fait un col normal [18]. La probabilité de LIE de haut grade (LIEHG) en cas d'ASCUS est donc faible, de l'ordre de 5 à 10 % [18]. Dans cette situation, la colposcopie est le plus souvent inutile et potentiellement morbide ; le test HPV

permet de trier les patientes chez lesquelles une colposcopie est nécessaire. Déjà recommandé par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2002, les nouvelles recommandations confirment l'utilisation du test HPV pour le triage des ASCUS [18, 19]. Mais alors que les anciennes recommandations laissaient libre le clinicien de choisir entre la répétition du FCU à 6 mois, la réalisation d'une colposcopie d'emblée ou la réalisation d'une colposcopie uniquement en cas de test HPV positif, le test HPV est aujourd'hui le seul test recommandé pour la prise en charge d'une patiente ayant un ASCUS, et ce, quel que soit son âge [19]. Dans cette indication, le test HPV est effectivement supérieur à la répétition du FCU. Il est plus sensible, avec une spécificité comparable [16, 20, 21]. Mais surtout, il offre une excellente valeur prédictive négative (VPN), supérieure à 95 %, permettant d'éliminer la probabilité d'une LIE et donc de se passer d'une colposcopie [16, 20, 21]. Ces patientes peuvent donc reprendre un suivi normal et faire leur prochain FCU dans un délai habituel de trois ans. Le retour à un contrôle à 3 ans se justifie par plusieurs arguments : la faible prévalence de base des LIEHG observées pour les ASCUS, la très forte VPN du test HPV dans cette indication et enfin la durée de la protection dans le temps d'un test HPV négatif permettant de rallonger l'intervalle entre deux tests jusqu'à 5 ans. Dans cette situation, le risque absolu de LIEHG est de 0,75 (IC à 95 % = 0,4-1,5), et le risque de CIN3 de 0,28 (IC à 95 % = 0,1-0,8) [22]. Enfin, on notera que l'âge des patientes ne change rien à cette situation, car la VPN du test HPV reste identique quel que soit l'âge [23].

V. FCU LSIL (LIE DE BAS GRADE) ET TEST HPV NÉGATIF

Par rapport à l'ASCUS, le FCU LSIL est associé à une probabilité de LIE beaucoup plus élevée, de l'ordre de 50 %, et la probabilité de LIEHG avoisine les 30 % [24]. Utilisé dans cette indication, le test HPV a des performances élevées mais n'est pas supérieur à la répétition du FCU à 6 mois : sa sensibilité est meilleure, mais sa spécificité inférieure [16, 20, 21, 25]. En pratique, si le test HPV conserve une excellente VPN dans cette indication, supérieure à 90 %, son utilisation est rendue inintéressante par le fait que la grande majorité de patientes ayant un FCU LSIL auront un test positif et devront donc faire une colposcopie. Avec une probabilité d'avoir un

test HPV positif de l'ordre de 80 %, seule une toute petite minorité de patientes pourront éviter de réaliser une colposcopie [20, 25]. On comprend donc que l'intérêt du test HPV dans cette indication est très limité et n'est donc pas recommandé [19].

VI. ANOMALIES CYTOLOGIQUES GLANDULAIRES ET TEST HPV NÉGATIF

Selon la classification de Bethesda, un FCU AGC indique la présence de cellules cylindriques (glandulaires/endocervicale/endométriales) atypiques [26]. La prise en charge de ce type de FCU 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 a des performances très limitées. La probabilité de LIE sous-jacente est relativement faible, de l'ordre de 25 %, et la prévalence des lésions glandulaires cervicales est encore plus faible, inférieure à 10 % [27, 28]. Enfin, parce que ce type d'anomalie au FCU peut être révélateur d'un large spectre de pathologies sous-jacentes allant d'une LIEHG jusqu'aux lésions de l'endomètre, en passant par des authentiques lésions glandulaires du col utérin [27, 28]. Paradoxalement, la lésion la plus fréquemment identifiée en cas de frottis AGC ne sera pas une lésion glandulaire cervicale mais une LIEHG [28, 29] ; celle-ci est observée dans 15 à 20 % des cas.

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 [27, 30]. Si ces deux études reposent sur un faible nombre de patientes (respectivement 179 et 108 patientes), elles montrent, toutes deux, l'excellente valeur prédictive négative du test HPV utilisé dans cette indication, supérieure à 90 % [27, 30]. Ainsi, après une 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 [19]. Mais attention, si un test HPV négatif permet d'éliminer la présence d'une lésion cervicale endo- ou exocervicale, il ne permet pas d'éliminer l'existence des lésions endométriales potentiellement révélées par ces anomalies cytologiques [27, 28]. Il faut bien garder à

l'esprit que la réalisation d'une exploration endo-utérine doit être systématiquement réalisée après 45 ans, et ce, quel que soit le résultat du test HPV [19].

Dans ce contexte, et du fait d'une VPN du test HPV inférieure à celle observée après un FCU ASCUS, la proposition de ne faire un FCU de contrôle que 3 ans plus tard pour les patientes AGC/HPV- peut sembler plus discutable. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le risque de méconnaître une lésion cervicale est ici très faible, inférieur à 1 %. Ce risque concerne d'ailleurs essentiellement les lésions glandulaires pour lesquelles ni la colposcopie, ni la répétition du FCU n'ont fait la preuve d'une capacité à rattraper le diagnostic.

VII. CAS PARTICULIERS : FCU ASC-H ET HSIL ET TEST HPV NÉGATIF

La prise en charge du FCU HSIL s'explique par la haute probabilité que ces patientes aient une lésion intraépithéliale cervicale, et par le fait que la quasi totalité d'entre elles soient HPV positives. En pratique, la probabilité d'avoir un col normal avec un FCU HSIL est de l'ordre de 20 %. Près de 70 % auront une lésion intraépithéliale de haut grade histologique et surtout, le risque de cancer avoisine les 10 % [24]. Il est inutile et dangereux de refaire une seconde cytologie à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion. La réalisation d'un test HPV pour le triage des HSIL n'a aucun intérêt et il reste recommandé que ces patientes aient un examen colposcopique d'emblée [19].

La prise en charge des FCU ASC-H rejoint celle des HSIL. Avec un risque de lésion intraépithéliale de haut grade histologique pouvant atteindre 40 %, une colposcopie devra également être réalisée d'emblée dans cette situation [19]. Il n'y a donc aucune place pour le test HPV dans cette indication.

CONCLUSION

Du fait d'une sensibilité imparfaite, un FCU anormal ne signifie pas nécessairement que la patiente est atteinte d'une LIEHG. Dans ce contexte, un test HPV négatif, de par son excellente VPN, permet de rassurer les patientes et de sélectionner celles pour lesquelles une colposcopie est inutile. Cette attitude est d'ailleurs désormais recommandée pour les ASCUS et les anomalies cytologiques glandulaires. À la question : « *Le contrôle triennal des FCU anormaux HPV négatif est-il risqué ?* », la très forte valeur prédictive négative du test HPV et l'augmentation de l'intervalle de temps entre deux tests qu'autorise le test HPV nous permettent de répondre « non » pour les patientes ayant un ASCUS ou une anomalie cytologique glandulaire. Si le test HPV conserve une excellente valeur prédictive négative pour les patientes ayant un FCU LSIL, on notera qu'il n'est pas recommandé dans cette indication et que la question ne devrait donc pas se poser. Enfin, la haute probabilité de LIEHG sous-jacente en cas de FCU ASC-H ou HSIL ne doit pas faire indiquer la réalisation d'un test HPV. Dans ce contexte, la colposcopie est indispensable sans que le résultat d'un test HPV vienne modifier cette prise en charge.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Leone N, Voirin N, Roche L, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Programme partenarial Francim/HCL/InVS/INCa. Novembre 2015.

[2] INCa. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Collection Fiches repère/Prévention. Octobre 2013.

[3] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : Tumeurs solides. Programme partenarial Francim/HCL/InVS/INCa. Février 2016.

[4] INCa. Plan Cancer 2014-2019. Collection Documents institutionnels/Plan cancer. Février 2015.

[5] HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique - juillet 2010.

[6] 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.

[7] INCa. Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et chiffres. 2016.

[8] Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141(7):680-9.

[9] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. Gynecol Obstet Fertil 2007;35(9):764-71.

[10] Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer. Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. IARC Sci Publ 1986;(76):1-315.

[11] Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.

[12] Etat des lieux et recommandations de la HAS pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France (juillet 2010) [Internet]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin.

[13] 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; 383(9916):524-32.

[14] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med 2009;360(14):1385-94.

[15] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008;337:a1754.

[16] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F88-99.

[17] Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet Lond Engl 2007;370(9601):1764-72.

[18] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) [Internet]. Disponible sur: http://www.hassante. fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

[19] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale/ Recommandations [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/178363/23581/file/Conduite_a_tenir_devant_une_femme_ayant_une_cytologie_cervico_uterine_anormale_Thesaurus_mel_20170123.pdf.

[20] 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.

[21] Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, *et al.* The APTIMA HPV assay *versus* the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. Int J Cancer 2013;132(1):101-8.

[22] Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol 2011;135(3):468-75.

[23] ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003;188(6):1383-92.

[24] Martin-Hirsch P, Rash B, Martin A, Standaert B. Management of women with abnormal cervical cytology: treatment patterns and associated costs in England and Wales. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2007;114(4):408-15.

[25] Verdoodt F, Szarewski A, Halfon P, Cuschieri K, Arbyn M. Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. Cancer Cytopathol 2013; 21(12):675-87.

[26] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114-9.

[27] 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;159(1):160-4.

[28] 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;32(4):105-9.

[29] Asciutto KC, Henic E, Forslund O, Bjelkenkrantz K, Borgfeldt C. Age influences the clinical significance of atypical glandular cells on cytology. Anticancer Res 2015;35(2):913-9.

[30] 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;134(1):103-8.

Les difficultés du diagnostic cytologique des anomalies glandulaires

M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN
(Lyon)

Mots clés : AGC, AIS, Bethesda, frottis

INTRODUCTION

Le frottis du col utérin est, à l'origine, un outil de dépistage et de « *screening* » des anomalies des cellules malpighiennes. Il est moins sensible pour la détection des lésions glandulaires (sensibilité variant entre 56 à 73 %) [1]. Cette mauvaise sensibilité est due à la fois à un problème d'échantillonnage (mode de prélèvement) et à un problème d'interprétation cytologique par les cytopathologistes. En effet, la grande majorité des adénocarcinomes du col utérin dérive d'un précurseur, correspondant à une néoplasie de haut grade, l'adénocarcinome *in situ* (AIS). À l'inverse des lésions malpighiennes, la néoplasie de bas grade n'est pas une entité reconnue, ni en cytologie, ni en histologie. La transformation néoplasique des cellules glandulaires

Hospices civils de Lyon - Groupement hospitalier Lyon Sud
165 chemin du Grand Revoyet - 69310 Pierre-Bénite

Correspondance : Mojgan.devouassoux@chu-lyon.fr

débute au sein des glandes, souvent au fond des cryptes glandulaires, et non pas à la surface endocervicale. Ainsi, le prélèvement cellulaire pour un frottis échantillonne surtout le revêtement de surface qui est plus accessible à la brosse, et n'est pas très représentatif des cellules intraglandulaires. Le prélèvement des cellules cylindriques nécessite d'ailleurs une brosse plutôt qu'une spatule d'Ayre. D'autre part, les néoplasies glandulaires sont beaucoup plus rares que les malpighiennes et correspondent à moins de 0,1 % de la totalité des frottis et moins de 5 % des frottis anormaux. Les cytopathologistes sont donc moins habitués à interpréter ce type de lésions sur un matériel cytologique. La reproductibilité interobservateurs concernant les lésions glandulaires en cytologie est beaucoup plus faible que celle des lésions malpighiennes [1].

I. LA TERMINOLOGIE DES CELLULES GLANDULAIRES ANORMALES

Le système de terminologie de Bethesda (TBS), dont la première version date de 1988, a été révisé en 2001 puis 2014 [2], en particulier dans la présentation des anomalies des cellules glandulaires cervicales.

Le TBS 2001, révisé en 2014, propose les items suivants :

- **les atypies des cellules glandulaires** (AGC, *atypical glandular cells*) d'origine endo-cervicale, endométriale, ou glandulaire, sans autre précision (SAP). La localisation est un élément important pour le clinicien qui pourra adapter la conduite diagnostique à tenir en fonction de l'âge de la patiente. Cependant, il est très difficile de distinguer en cytologie les anomalies glandulaires de type endocervical *versus* celles de type endométrial. Ainsi, la catégorie AGC-SAP est la plus fréquente [3]. Le diagnostic d'atypies des cellules glandulaires est un diagnostic par défaut. Il est proposé quand les cellules cylindriques présentent des anomalies mineures du noyau, qui est légèrement augmenté de volume sans anomalie de la chromatine, et desquament de manière isolée ou en amas.
- **les atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie**. Ce diagnostic est proposé quand les anomalies morphologiques des cellules cylindriques sont plus sévères mais ne comportent pas la desquamation typique d'un AIS.

– **l'adénocarcinome *in situ*** a été proposé pour la première fois dans le TBS 2001. Les critères cytologiques sont l'arrangement caractéristique des cellules glandulaires anormales avec une disposition radiaire des noyaux en périphérie, donnant aux cellules un aspect ressemblant « à des plumes à l'extrémité d'une aile d'oiseau », des images de noyaux en palissade ou en rosette, associées à un fond propre sans signe de nécrose. Les noyaux présentent une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, une chromatine altérée, plus ou moins mottée sans nucléole proéminent, ou une diathèse tumorale.

II. LE CONTRÔLE HISTOLOGIQUE DES ANOMALIES GLANDULAIRES DÉTECTÉES PAR LA CYTOLOGIE DE DÉPISTAGE

II.a. Les atypies des cellules glandulaires

Dans la majorité des cas, une lésion non néoplasique est responsable de la présence de cellules glandulaires atypiques sur le frottis (70 % des cas). La desquamation en amas des cellules glandulaires associée à la présence d'un polype endocervical et les phénomènes de réparation survenant après une conisation, sont souvent en cause dans les AGC de type endocervical. La métaplasie tubaire, en particulier, est fréquente après conisation et parfois difficile à reconnaître sur la cytologie, surtout si les cellules cylindriques ont perdu leurs cils à la partie apicale. Si la conisation a été faite pour un diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) et qu'il n'existe pas d'adénocarcinome *in situ*, il faut rester prudent sur un diagnostic d'adénocarcinome *in situ* sur le frottis après traitement, surtout si la conisation est passée *in sano*. Quand les cellules cylindriques sont identifiées d'origine endométriale, le diagnostic différentiel est celui d'un remaniement de l'isthme utérin ou de l'endomètre. Au-delà de 45 ans, il est préférable de noter la présence de cellules endométriales sans préciser leur nature normale ou anormale. L'indication d'une biopsie de l'endomètre sera, dans ce cas, privilégiée.

Les modifications des cellules glandulaires associées à la présence d'un stérilet ou survenant après radiothérapie et chimiothérapie sont également responsables de diagnostic d'AGC sur le frottis du col utérin.

Pradhan *et al.* [3] rapportent le suivi de 3007 cas d'AGC sur la cytologie cervicale de dépistage, avec un contrôle histologique dans l'année suivant le diagnostic. Dans 70 % des cas, la biopsie ne montrait aucune lésion. Dans 20,6 % des cas, il y avait une néoplasie intraépithéliale malpighienne (bas grade 15 % et haut grade 5,6 %). Une néoplasie endométriale (hyperplasie atypique ou carcinome) était à l'origine de l'AGC dans 6,7 % des cas. Un adénocarcinome endocervical (AIS 1,3 % et invasif 0,6 %) était détecté dans 2 % des cas et un adénocarcinome métastatique au col dans 0,5 % des cas. Le type et la localisation de la néoplasie, détectée à la suite d'un diagnostic d'AGC, étaient variables en fonction de l'âge de la patiente. En effet, les néoplasies malpighiennes cervicales de haut grade (CIN2-3) étaient plus souvent responsables d'AGC avant 49 ans qu'après 50 ans (7,2 % des AGC *versus* 2,5 %), alors que l'adénocarcinome endométrial était la lésion la plus fréquemment détectée par un AGC après 50 ans (13,7 % des AGC *versus* 1 % des AGC avant 49 ans).

II.b. L'adénocarcinome *in situ*

L'AIS est associé à une HSIL dans 50 % des cas sur la conisation. Le diagnostic différentiel entre un AIS et un HSIL est parfois difficile en cytologie, surtout si les HSIL impliquent les récessus endocervicaux. Les cellules malpighiennes desquament alors en amas et peuvent simuler des cellules cylindriques anormales [4]. Le meilleur critère pour différencier une HSIL impliquant les glandes endocervicales et un AIS est la disposition du noyau des cellules malpighiennes anormales, qui reste au centre des cellules alors que les cellules cylindriques endocervicales anormales ont des noyaux situés en bordure de la cellule avec des vacuoles cytoplasmiques [4]. La néoplasie glandulaire peut succéder à des frottis de dépistage NILM, avec des faux négatifs du frottis. Ruba *et al.* [5] ont étudié les frottis précédant un diagnostic histologique d'AIS (l'ensemble des frottis réalisés durant les 3 ans qui précédent l'AIS). Dans 10 % des cas, le frottis contenait des cellules glandulaires atypiques, qui avaient été sous-estimées et interprétées comme normales ou réactionnelles (*diagnostic errors*). La principale source d'erreur dans ces cas était la pauci-cellularité (faible nombre de cellules glandulaires atypiques). Dans 35 % des cas, la relecture des frottis n'a pas permis d'identifier de cellule glandulaire anormale, correspondant à une erreur d'échantillonnage (*sampling errors*).

CONCLUSION

La détection des anomalies glandulaires sur un frottis reste un challenge à la fois pour les cliniciens mais aussi pour les cytopathologistes. En effet, le frottis du col n'est pas toujours représentatif de la muqueuse glandulaire. La majorité des AGC correspond en réalité à une lésion bénigne réactionnelle mais, dans le même temps, l'AGC peut dépister une lésion endométriale asymptomatique par ailleurs, chez les patientes de plus de 50 ans. Le remplacement de la cytologie de dépistage par un test HPV pose le problème majeur de la détection de ces lésions endométriales, non liées à l'HPV et qui ne seront, de ce fait, pas dépistées.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Moreira MA, Longatto Filho A, Castelo A, de Barros MR, Silva AP, Thomann P, *et al.* How accurate is cytological diagnosis of cervical glandular lesions? Diagn Cytopathol 2008;36(4): 270-4.

[2] Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. The reports of my demise have been greatly exaggerated (after a quotation from Mark Twain). Acta Cytol 2015;59(2):121-32.

[3] 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(8):589-95.

[4] Schneider V. Cytopathology of Adenocarcinoma *in situ* of the endocervix and its differential diagnosis. Monogr. Clin Cytol 2011; 20:26-33.

[5] Ruba S, Schoolland M, Allpress S, Sterrett G. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. Cancer 2004;102:280-7.

Réalisation et apport du curetage endocervical lors des colposcopies non satisfaisantes : le point de vue du gynécologue

J.J. Baldauf[1] *, L. Lecointre[1], E. Faller[1], T. Boisrame[1], G. Averous[2], C. Y. Akladios[1]
(Strasbourg)

Résumé

En cas de colposcopie non satisfaisante, le curetage endocervical permet de prélever du tissu cervical plus fréquemment inaccessible à la biopsie dirigée. L'emploi d'une curette endocervicale adaptée à ce type d'examen est nécessaire. Les indications et la fiabilité de cet examen restent débattues. Le curetage endocervical est très souvent positif quand il est situé dans l'endocol et les situations dans lesquelles seul le curetage endocervical a permis d'aboutir au diagnostic de cancer ne sont pas exceptionnelles. Toutefois, compte tenu de la valeur prédictive imparfaite du curetage endocervical, une conisation diagnostique peut s'avérer nécessaire, notamment lorsque le curetage endocervical montre une lésion mineure en cas de persistance d'une anomalie cytologique sévère.

Mots clés : CIN, cancer du col, colposcopie, curetage endocervical

Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - 67000 Strasbourg
1. Service de gynécologie-obstétrique
2. Service de pathologie

* Correspondance : Jean-Jacques.Baldauf@chru-strasbourg.fr

INTRODUCTION

Le curetage endocervical (CEC) reste une procédure controversée avec des indications qui ne sont pas unanimement reconnues. En argumentant que le curetage endocervical est surtout contributif chez des patientes qui, de toutes façons, sont candidates à un traitement par exérèse [1, 2], certains auteurs ne retiennent pas l'indication du curetage endocervical en routine en cas d'anomalies pavimenteuses au frottis [1]. Pour d'autres, le curetage endocervical est recommandé en cas de colposcopie non satisfaisante surtout en présence d'anomalies cytologiques sévères [3, 4]. En effet, le taux de cancers étant six fois plus élevé qu'en cas de colposcopie satisfaisante, il peut atteindre 9 % dans cette situation [5] et la découverte immédiate du cancer grâce au CEC permettrait d'éviter une conisation inutile. Dans une étude récemment publiée [6], nous avons montré une sensibilité élevée du CEC pour le diagnostic des lésions endocervicales précancéreuses et des cancers (87,3 %).

En pratique, le colposcopiste peut avoir recours au CEC lorsque la zone suspecte n'est pas complètement visible ou difficilement accessible à la biopsie, notamment en cas de colposcopie non satisfaisante. Ces situations constituent pour le colposcopiste de réelles difficultés qui ne se révèlent, généralement, qu'au cours de l'examen.

Cette revue de la littérature a pour objectif de préciser les aspects techniques de cet examen et de préciser sa fiabilité et son intérêt en cas de colposcopies non satisfaisantes.

I. ASPECTS TECHNIQUES DU CURETAGE ENDOCERVICAL

C'est après l'application de la solution d'acide acétique que la jonction squamo-cylindrique peut être repérée. C'est à la jonction squamo-cylindrique du col utérin que débutent les néoplasies intra-épithéliales (CIN) et c'est souvent à ce niveau que résident les lésions histologiques les plus sévères. En pratique, la zone anormale visualisée dans le canal cervical n'est généralement pas accessible à la biopsie. Dans ce cas et lorsque l'exploration optique de l'endocol ne permet pas une visualisation de la limite supérieure de la zone de transformation atypique, l'examen peut être complété par un curetage de l'endocol.

L'emploi d'une curette endocervicale adaptée à ce type d'examen est nécessaire. L'un des instruments les mieux adaptés est la curette de Kervokian. Cette curette étroite, rigide, tranchante, à extrémités rectangulaires, est facilement introduite dans le canal cervical et permet des prélèvements de tissus endocervicaux non accessibles à l'observation directe ou aux pinces à biopsie. L'examen est simple et rapide, mais non sans douleur. La curette de Kervokian est nettement plus souvent utilisée que la curette de Sims ou la canule de Nowack. La traction sur le col à l'aide d'une pince de Pozzi peut être nécessaire pour augmenter l'accessibilité d'un col désaxé ou permettre l'introduction de la curette en cas de sténose cervicale.

La valeur du curetage endocervical dépend de la quantité de matériel prélevé et est forcément influencée par l'instrumentation, la technique et les conditions anatomiques. Dans la littérature, le matériel tissulaire prélevé au cours du curetage endocervical est estimé insuffisant ou inadéquat dans 2,5 à 30 % des cas [1, 7-12]. En cas de prélèvement de faible quantité, le taux de faux négatifs peut atteindre 80 % [7]. Afin d'obtenir un prélèvement suffisamment exhaustif de la muqueuse endocervicale, il est recommandé de réaliser le curetage sur les quatre quadrants du canal cervical.

Pour pouvoir réaliser le curetage endocervical en cas de sténose cervicale, il peut être nécessaire d'ouvrir ou d'élargir l'orifice cervical à l'aide d'un bistouri froid ou de ciseaux pointus. Cette manœuvre peut, dans certains cas, nécessiter une anesthésie locale.

En cas de grossesse, le curetage endocervical n'est pas préconisé [4]. Les modifications physiologiques liées à la grossesse rendent d'ailleurs cette procédure généralement inutile du fait de l'éversion de la jonction squamo-cylindrique.

II. PLACE DU CURETAGE ENDOCERVICAL EN CAS DE COLPOSCOPIE NON SATISFAISANTE

Il n'existe pas de consensus quant aux indications du CEC [13, 14]. Certains le réalisent systématiquement que la colposcopie soit satisfaisante ou non, quels que soient l'âge de la patiente et la sévérité du résultat cytologique.

Pour d'autres, le curetage endocervical n'est recommandé qu'en cas d'anomalies cytologiques sévères évoquant une lésion de haut grade, un cancer ou une lésion glandulaire, ou de colposcopie non

satisfaisante ou encore en cas de discordance entre la sévérité de l'anomalie cytologique et l'aspect colposcopique [4]. En argumentant que le curetage endocervical est surtout contributif chez des patientes qui, de toutes façons, sont candidates à un traitement par exérèse, certains auteurs ne retiennent pas l'indication du curetage endocervical en routine en cas d'anomalies pavimenteuses au frottis [1].

En pratique, le curetage endocervical est utile dans les situations dans lequelles le colposcopiste constate une zone suspecte qui est située dans l'endocol ou qui s'y prolonge (colposcopie non satisfaisante). Chez les patientes conisées, la difficulté du diagnostic des lésions récidivantes ou résiduelles est essentiellement liée à leur localisation souvent endocervicale et à la non visualisation de la jonction squamo-cylindrique plus fréquente après traitement. Après une conisation à l'anse diathermique, la fréquence des colposcopies non satisfaisantes varie de 6 à 46 % et augmente avec l'âge des patientes, la profondeur de l'exérèse et le délai postopératoire. Notre propre expérience porte sur une série de 85 patientes vues en colposcopie dans le cadre de la surveillance post-thérapeutique ayant bénéficié d'un CEC en raison d'une anomalie colposcopique endocervicale incomplètement visible ou inaccessible à la biopsie, de la présence d'atypies glandulaires au frottis, ou d'une discordance entre l'aspect colposcopique et le frottis [15]. Ces patientes ont été vues en colposcopie entre 6 et 240 mois après le traitement initial d'une CIN et présentaient une lésion résiduelle ou récidivante endocervicale dans 36 cas (42,4 %) dont deux cancers micro-invasifs et un adénocarcinome. La colposcopie était non satisfaisante chez 75,3 % des patientes et l'aspect colposcopique exocervical jugé normal chez 80 % des patientes. Une concordance parfaite entre le diagnostic posé au CEC et le diagnostic endocervical final a été notée chez 68 patientes (80 %). Pour le diagnostic de lésions cervicales sévères (CIN2+), le CEC présente une sensibilité de 86,2 % (68,3-96,1), une spécificité de 94,6 %, (85,1-98,9) et des valeurs prédictives positive et négative de respectivement 61,4 % (47,6-74) et 93 % (83-98,1) [15]. La valeur du curetage de l'endocol, qui dépend de la quantité de matériel prélevé, est forcément influencée par ces conditions anatomiques postopératoires. Dans une étude portant sur 1 054 patientes revues un an après le traitement d'une lésion cervicale, le curetage endocervical est positif dans 6,6 % des cas alors que le frottis est normal, et dans près d'un cas sur deux cette situation correspond à une CIN2+ [16].

La sténose cervicale constitue une difficulté quasi insurmontable pour la réalisation du CEC. Elle est observée dans 1 à 20 % des patientes traitées par une exérèse.

III. INTÉRÊT, RÉSULTATS ET PERTINENCE DU CEC

L'intérêt et la pertinence du curetage endocervical peuvent être appréciés en fonction de plusieurs critères : la prévalence de lésions découvertes, son intérêt pour le diagnostic des lésions histologiques mineures, sa contribution diagnostique, la corrélation entre le grade histologique du curetage endocervical et celui de la pièce opératoire, la fréquence des lésions précancéreuses (CIN2+ et AIS) découvertes et surtout la fréquence des cancers découverts, méconnus ou sous-estimés.

III.a. Fréquence des lésions précancéreuses (CIN2+ et AIS) découvertes

La prévalence de lésions découvertes au curetage endocervical varie énormément en fonction de l'indication de cet examen. Il est généralement admis que plus la sévérité de la lésion cervicale augmente, plus l'atteinte endocervicale est fréquente. Moniak *et al.* ont découvert, au curetage endocervical, 25 % de CIN1 et 38 % de CIN2 lorsque la colposcopie était normale, sans biopsie prélevée, ou lorsque la biopsie était normale [16].

La proportion de curetage endocervical positif est plus élevée en cas de colposcopie non satisfaisante : 31 % (21 à 70 %), qu'en cas de colposcopie satisfaisante : 17 % (2 à 62 %) [17]. Ces chiffres sont confirmés dans une étude portant sur plus de 2 000 patientes qui montrent une positivité du curetage endocervical plus de trois fois supérieure en cas de colposcopie non satisfaisante, et cela qu'il s'agisse de lésions peu sévères ou de lésions sévères [16].

La proportion du curetage endocervical positif augmente avec l'âge, passant de 4,9 % entre 25 et 30 ans à 24 % au-delà de 46 ans [18]. L'âge élevé des patientes et la colposcopie non satisfaisante sont deux facteurs qui augmentent la proportion de lésions sévères diagnostiquées au curetage endocervical qui aurait été méconnues à la biopsie dirigée [1, 2, 19-21]. Une modélisation mathématique a récemment montré, qu'en cas d'anomalies cytologiques mineures, la pratique du CEC n'est coût/efficace que chez des patientes âgées de plus de 50 ans [22].

III.b. Intérêt du curetage endocervical pour le diagnostic des lésions histologiques mineures

Dans une étude portant sur des patientes avec des anomalies cytologiques mineures (ASC-US) et des lésions de bas grade associées à une colposcopie normale, le curetage endocervical ne montrait de lésions que dans 2,5 % des cas parmi lesquels aucune n'était plus sévère qu'une CIN1 à la conisation [23]. Certains auteurs préconisent une surveillance provisoire des patientes présentant des anomalies cytologiques mineures et une CIN1 au CEC, compte tenu de la faible probabilité de néoplasie sévère et l'absence quasi certaine de cancer [10, 24]. D'autres auteurs notent que le risque de diagnostic ultérieur de CIN2+ n'est pas significativement plus important que celui observé chez les femmes avec une biopsie exocervicale en faveur d'une CIN1 [25]. À l'inverse, avec des anomalies cytologiques sévères et une CIN1 au CEC, Gage *et al.* ont noté un risque de néoplasie sévère ultérieure significativement plus élevé (13,3 % *versus* 3,1 %) par rapport aux femmes référées pour des anomalies cytologiques mineures [25].

III.c. Contribution du curetage endocervical au diagnostic final de lésions précancéreuses

La contribution du curetage endocervical au diagnostic final est particulièrement nette dans les situations pour lesquelles la biopsie est soit normale, soit non faite parce que probablement la colposcopie était jugée normale. Dans notre unité de colposcopie, le CEC n'a été réalisé que chez 465 des 4 432 patientes référées (10,5 %) et chez 332 d'entre elles sans biopsie exocervicale concomitante. Chez 207 patientes, une lésion endocervicale était incomplètement visible ou inaccessible à la biopsie correspondant par définition à une colposcopie non satisfaisante. Chez ces patientes, nous avons noté une concordance parfaite entre le diagnostic du CEC et le diagnostic endocervical final dans 82,6 % des cas. Chez les femmes sans biopsie exocervicale ou avec une biopsie sous-évaluée, le CEC a permis le diagnostic de CIN2+ dans 51,8 % des cas, dont 5 cancers. Dans cette indication, 28 CEC ont été nécessaires pour le diagnostic d'un cancer. Nous n'avons noté que 2,9 % de faux négatifs pour les CEC faits dans cette indication. Plus précisément, ces faux négatifs ne concernaient que 4,6 % des lésions endocervicales précancéreuses et un seul cas de cancer endocervical.

La contribution du curetage endocervical pour le diagnostic de CIN2, en complément à la colposcopie avec biopsie dirigée, est de

l'ordre de 2,2 % chez les femmes âgées de moins de 40 ans alors qu'elle est de 26 % chez celles âgées de plus de 40 ans [21].

Les études portant sur des effectifs importants ont montré des taux de positivité du curetage endocervical allant de 12 à 21 % en cas de biopsie normale et de 10 à 43 % lorsqu'aucune biopsie n'a pas été réalisée [16, 21]. L'analyse de la base de données anatomopathologiques et colposcopiques, menée dans la province d'Alberta au Canada et dans laquelle le curetage endocervical est réalisé de façon quasi systématique au cours de la colposcopie, montre que chez plus de 19 000 patientes sans biopsie exocervicale, le curetage endocervical a permis le diagnostic de CIN3+ dans 0,6 % des cas et le diagnostic de cancer dans 2 cas, soit une proportion de 1 sur environ 10 000 prélèvements [1]. Dans la même étude, on a constaté que les résultats du curetage endocervical concordent exactement avec ceux de la biopsie dirigée dans 79,4 % des cas chez plus de 13 000 patientes. Chez ces patientes, 1 % a présenté une CIN2+ au curetage non diagnostiquée à la biopsie dirigée. En fait, la réalisation du curetage endocervical augmente la sensibilité diagnostique préopératoire de 5 % pour les CIN2+.

Enfin, dans une étude portant sur 304 patientes, les résultats du curetage endocervical ne modifient la stratégie thérapeutique que dans 4,3 % des cas dont aucun ne concernait un cancer [26]. Dans une étude portant sur plus de 2 000 curetages endocervicaux, seul 1,4 % montrait une CIN2 ou CIN3 non diagnostiquée par une biopsie [27]. Dans une étude plus récente portant sur 18 537 patientes, seul 0,5 % des CIN3+ a été diagnostiqué uniquement par le CEC [28], alors que cette proportion était de 7,6 % voire 16 % dans des études portant sur des effectifs plus réduits [29, 30].

III.d. Corrélation entre le grade histologique du curetage endocervical et celui de la pièce opératoire

La corrélation entre le grade histologique du curetage endocervical et celui de la pièce opératoire n'est pas parfait [10, 31], probablement parce que la localisation exacte de la lésion n'est pas identique *in vivo* et sur une pièce d'exérèse fixée, et parce que le matériel prélevé au curetage endocervical peut être contaminé par des tissus exocervicaux ou jonctionnels [16]. Par ailleurs, certaines sur-évaluations au curetage s'expliquent par l'abrasion plus ou moins complète de la partie la plus sévère de la lésion alors qu'à l'inverse, les sous-évaluations peuvent s'expliquer par le fait que la partie la plus

sévère de la lésion n'a pas été concernée par le prélèvement tissulaire, même s'il est effectué aux quatre quadrants du canal cervical.

Le curetage faux négatif constitue la forme la plus sévère de la sous-évaluation. Un taux de faux négatifs de 45 %, correspondant à des lésions diagnostiquées sur les pièces d'exérèse après curetage négatif, a été noté par Andersen *et al.* [7]. Dans une comparaison tenant compte de la localisation endocervicale des lésions, une CIN2 ou 3 a été notée dans 8,4 % des cas chez 2 857 femmes avec un curetage endocervical négatif [16]. Les taux de faux négatifs augmentent lorsque la quantité de tissu prélevé est très faible et généralement jugée insuffisante par l'anatomopathologiste [7].

Dans une étude comparant des résultats histologiques du curetage endocervical qui précède immédiatement la réalisation de la conisation, il a été montré qu'une CIN2 ou 3 diagnostiquée au curetage est effectivement confirmée à la conisation dans 86 % des cas, mais également qu'une CIN1 diagnostiquée au curetage est suivie du diagnostic d'une CIN2 ou 3 à la conisation dans 17 % des cas [31]. En cas de néoplasie sévère ou de grade indéterminé, l'exérèse généralement proposée confirme la CIN2+ dans trois quarts des cas avec une probabilité de diagnostic de cancer de 2 à 3 % [10, 31].

III.e. Fréquence des cancers découverts, méconnus ou sous-estimés

Plusieurs auteurs signalent des cancers découverts au curetage endocervical en notant toutefois que, dans la majorité des cas, ils étaient associés à des colposcopies non satisfaisantes [32]. Dans notre expérience portant sur 465 CEC réalisés, la colposcopie n'était satisfaisante chez aucune des 21 patientes présentant un cancer endocervical [6].

Dans une étude portant sur 15 cancers du col, 7 n'ont été diagnostiqués que par le curetage endocervical [33]. Dans une autre étude portant sur 17 cancers, 6 étaient notés chez les patientes avec colposcopie normale et dans cinq cas sur ces six, seul le curetage endocervical montrait une lésion [34].

Dans une méta-analyse publiée en 1992, les valeurs prédictives positives et négatives du curetage endocervical pour les lésions micro-invasives ont été respectivement de 22,4 % et 96,7 % en cas de colposcopie non satisfaisante [17]. Jusqu'à 10 % de lésions micro-invasives sont découvertes par le curetage endocervical alors que la colposcopie et la biopsie exocervicale sont totalement normales [35].

Au total, de nombreux auteurs mentionnent des situations où seul le curetage endocervical a permis d'aboutir au diagnostic de cancer, soit immédiatement à l'analyse du prélèvement cureté, soit secondairement à l'analyse du conisat lorsque le curetage endocervical n'avait montré qu'une néoplasie intra-épithéliale [16, 18, 34, 35]. En cas de cancer, le curetage endocervical est très souvent positif et il l'est quasiment toujours lorsque le cancer est situé dans l'endocol [16]. Dans notre propre expérience, le curetage endocervical avait permis de poser directement le diagnostic de cancer chez 10 patientes sur 21 (47,6 %). Le diagnostic immédiat de l'invasion obtenu au CEC, chez trois patientes sur quatre avec un adénocarcinome endocervical et chez trois patientes sur cinq avec un cancer épidermoïde invasif, facilite la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patientes en évitant la conisation préalable qui peut gêner l'interprétation de l'IRM et notamment l'appréciation précise de la taille de la tumeur et/ou compliquer la manipulation per-cœlioscopique de l'utérus au cours de la colpo-hystérectomie élargie en raison de la fragilisation du col ou d'une sténose post-conisation. Le bénéfice du diagnostic immédiat d'une lésion micro-invasive est moindre puisqu'une conisation secondaire est indispensable pour affirmer ce diagnostic et garantir l'absence de cancer invasif associé.

CONCLUSION

Le curetage endocervical a une valeur d'orientation. Dans les colposcopies non satisfaisantes, l'aide diagnostique est incertaine car des CIN de haut grade, voire des cancers peuvent être méconnus. À l'inverse, les situations dans lesquelles seul le curetage endocervical a permis d'aboutir au diagnostic de cancer ne sont pas exceptionnelles. En effet, le curetage endocervical est très souvent positif en cas de cancer et il l'est quasiment toujours lorsque le cancer est situé dans l'endocol. Toutefois, compte tenu de la valeur prédictive imparfaite, une conisation diagnostique peut s'avérer nécessaire notamment lorsque le curetage endocervical montre une lésion mineure en cas de persistance d'une anomalie cytologique sévère.

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

Bibliographie

[1] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, *et al.* Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 481 e1-9.

[2] Rose JD, Byun SY, Sims SM, Davis JD. The utility of endocervical curettage: does routine ECC at the time of colposcopy for low-grade cytologic abnormalities improve diagnosis of high-grade disease? Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 530 e1-3.

[3] ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol 2008; 112: 1419-44.

[4] Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346-55.

[5] Krebs HB, Wheelock JB, Hurt WG. Positive endocervical curettage in patients with satisfactory and unsatisfactory colposcopy: clinical implications. Obstet Gynecol 1987; 69: 601-5.

[6] Akladios C, Lecointre L, Baulon E, *et al.* Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients. Anticancer Res 2015; 35: 4183-9.

[7] Andersen W, Frierson H, Barber S, *et al.* Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 702-7.

[8] Boardman LA, Meinz H, Steinhoff MM, *et al.* A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. Obstet Gynecol 2003; 101: 426-30.

[9] Klam S, Arseneau J, Mansour N, *et al.* Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. Obstet Gynecol 2000; 96: 90-4.

[10] Petersen S, Belnap C, Larsen WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. J Reprod Med 2007; 52: 917-21.

[11] Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. MedGenMed 2007; 9: 24.

[12] Lu CH, Liu FS, Kuo CJ *et al.* Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. Obstet Gynecol 2006; 107: 830-5.

[13] Massad LS. Selecting Patients for Endocervical Curettage. J Low Genit Tract Dis 2015; 19: 271-2.

[14] Pretorius RG, Belinson JL. When Should Endocervical Curettage Be Done? J Low Genit Tract Dis 2016; 20: 189.

[15] Lecointre L, Akladios CY, Averous G *et al.* [Reliability of endocervical curettage after conservative treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015; 44: 145-53.

[16] Moniak CW, Kutzner S, Adam E, *et al.* Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. J Reprod Med 2000; 45: 285-92.

[17] Helmerhorst TJ. Clinical significance of endocervical curettage as part of colposcopic evaluation. A review. Int J Gynecol Cancer 1992; 2: 256-62.

[18] Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, *et al.* Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 430-4.

[19] Pretorius RG, Belinson JL, Azizi F, *et al.* Utility of random cervical biopsy and endocervical curettage in a low-risk population. J Low Genit Tract Dis 2012; 16: 333-8.

[20] Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, *et al.* Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. J Low Genit Tract Dis 2011; 15: 180-8.

[21] Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, *et al.* Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. Obstet Gynecol 2007; 110: 288-95.

[22] Shepherd JP, Guido R, Lowder JL. Should Endocervical Curettage Routinely Be Performed at the Time of Colposcopy? A Cost-Effectiveness Analysis. J Low Genit Tract Dis 2013.

[23] Williams DL, Dietrich C, McBroom J. Endocervical curettage when colposcopic

examination is satisfactory and normal. Obstet Gynecol 2000; 95: 801-3.

[24] Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, *et al.* Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. J Low Genit Tract Dis 2013; 17: 255-60.

[25] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, *et al.* Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage *versus* cervical biopsy. J Low Genit Tract Dis 2013; 17: 137-41.

[26] Irvin W, Flora S, Andersen W *et al.* Endocervical curettage. Does it contribute to the management of patients with abnormal cervical cytology? J Reprod Med 2004; 49: 1-7.

[27] Massad LS, Collins YC. Using history and colposcopy to select women for endocervical curettage. Results from 2,287 cases. J Reprod Med 2003; 48: 1-6.

[28] Pretorius RG, Belinson JL, Peterson P, Burchette RJ. Which Colposcopies Should Include Endocervical Curettage? J Low Genit Tract Dis 2015; 19: 278-81.

[29] Diedrich JT, Felix JC, Lonky NM. Contribution of Exocervical Biopsy, Endocervical Curettage, and Colposcopic Grading in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: 52-6.

[30] van der Marel J, Rodriguez A, Del Pino M, *et al.* The Value of Endocervical Curettage in Addition to Biopsies in Women Referred to Colposcopy. J Low Genit Tract Dis 2015; 19: 282-7.

[31] Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 74-9.

[32] Ferenczy A. Endocervical curettage has no place in the routine management of women with cervical intraepithelial neoplasia: debate. Clin Obstet Gynecol 1995; 38: 644-8.

[33] Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW, Jr., *et al.* Role of endocervical curettage in colposcopy. Obstet Gynecol 1985; 65: 403-8.

[34] Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 1998; 71: 46-9.

[35] Drescher CW, Peters WA, 3rd, Roberts JA. Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. Obstet Gynecol 1983; 62: 343-7.

Comment améliorer la qualité de la conisation ? Les points de vue du gynécologue et du pathologiste

P.A. JUST[1,2], M. MEDICI[3], A. FROELIGER[3], J.-L. BRUN[3,4] *
(Paris, Bordeaux)

Mots clés : conisation, technique, qualité, morbidité, anatomopathologie, macroscopie

INTRODUCTION

La conisation est le traitement de référence des lésions intra-épithéliales de haut grade du col utérin. Elle consiste à réséquer un cône de col utérin autour de l'orifice cervical, emportant ainsi la lésion et la zone de jonction pavimento-cylindrique. Réalisée initialement au bistouri froid puis au laser, elle est actuellement pratiquée à l'aide d'une anse diathermique connectée au bistouri électrique.

1. Hôpital Cochin - Service de pathologie - AP-HP
27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris
2. Université Sorbonne Paris Cité - Faculté de médecine Paris Descartes
3. Centre Aliénor d'Aquitaine - Hôpital Pellegrin - Pôle obstétrique, reproduction, gynécologie - Place Amélie Raba-Léon - 33000 Bordeaux
4. UMR 5234 - Microbiologie fondamentale & pathogénicité - Université de Bordeaux

* Correspondance : jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr

Longtemps banalisée par les chirurgiens, la conisation demande désormais une certaine expertise qui répond à des règles de bonne pratique clinique, rapportées par les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) 2016 sur la prise en charge des frottis anormaux du col, et soutenue par la Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale mise en place par 4 sociétés savantes françaises (Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), Société française de gynécologie (SFG)) [1, 2].

Pour l'anatomopathologiste, les pièces de conisation doivent suivre une prise en charge rigoureuse afin d'autoriser un diagnostic lésionnel et une évaluation des marges les plus précis possibles.

I. LE POINT DE VUE DU GYNÉCOLOGUE

I.a. Techniques

La conisation a longtemps été pratiquée à l'aide du bistouri froid sous anesthésie générale. Après avoir posé 1 à 2 points de traction à 6 et 12 heures au sein de la zone qui va être retirée, on effectue une incision cervicale circulaire. Le cône obtenu est classiquement de gros volume, et la chirurgie est hémorragique. L'hémostase se fait au fil résorbable par des points séparés ou un surjet. Cette technique rend difficile le guidage colposcopique direct.

Dans la conisation au laser, la lame froide est remplacée par le faisceau du laser CO_2 à une puissance de 50 watts, avec un réglage maximal de la section. La technique est la même que celle de la conisation à la lame froide. Cette résection peut être effectuée sous guidage colposcopique direct. L'hémostase est assurée en défocalisant le rayon laser, ce qui peut provoquer un « charbonnage » de la pièce opératoire.

La conisation par résection à l'anse diathermique a été mise au point par Cartier et Coupez en France, puis diffusée par Prendiville [3]. Cette technique peut être réalisée en consultation externe ou au bloc opératoire en ambulatoire, sous anesthésie locale ou générale. Cette résection peut être effectuée sous guidage colposcopique.

L'intérêt de l'exérèse à l'anse diathermique réside dans la multitude des anses qui sont de tailles et de formes différentes (rondes

ou triangulaires) permettant de choisir celle qui s'adapte au mieux à l'aspect de la lésion et à la morphologie du col utérin.

Les anses sont connectées à un générateur d'électrochirurgie sur le mode « section pure », de façon à limiter les artefacts thermiques. La conisation est réalisée de préférence en un temps ; elle est rapide et peu hémorragique. Avec l'anse ronde, l'opérateur débute sur un bord latéral, s'enfonce à la profondeur voulue et déplace l'anse latéralement et à vitesse constante. Il est également possible de réséquer d'avant en arrière. Avec l'anse triangulaire, l'opérateur incise classiquement le col à 12 h, puis fait tourner l'anse sur son axe à vitesse constante de façon à extraire le cône. L'hémostase est assurée par une boule à coagulation si nécessaire.

I.b. Indications

Plusieurs types de conisation sont décrits dans les recommandations INCa 2016 selon le tableau clinique [1].

L'électrorésection à l'anse diathermique est le traitement de référence des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade lorsque la colposcopie est satisfaisante. Elle est également indiquée dans d'autres situations : lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade persistantes pendant plus de 2 ans ; discordance entre atypies cytologiques de haut grade et lésion histologique de bas grade, d'autant plus si la colposcopie n'est pas satisfaisante.

Lorsque la colposcopie n'est pas satisfaisante, une exérèse haute est recommandée. La technique de cette exérèse haute n'est pas décrite et laisse supposer que l'on peut recourir au bistouri électrique ou au laser CO_2. Cependant, des anses triangulaires de Fisher allongées sont disponibles et permettent d'obtenir des cônes de 20 mm de profondeur. L'obtention de marges saines est souhaitable, mais ne modifie pas la stratégie post-thérapeutique des lésions histologiques de haut grade.

S'il s'agit d'un adénocarcinome *in situ*, de localisation très souvent endocervicale, une exérèse cylindrique est recommandée. Un bistouri froid ou électrique en section pure peut être utilisé. La pièce opératoire n'est plus conique mais cylindrique, pour atteindre les cryptes glandulaires à la fois en profondeur et en largeur. La cylindrectomie optimise ainsi les chances d'obtenir des marges saines par rapport à une exérèse haute par conisation. Les limites d'exérèse doivent être indemnes d'artefacts thermiques, compte tenu de l'importance de l'interprétation des marges dans la stratégie de prise en charge.

I.c. Risques

Les principaux risques et complications de la conisation sont la récidive post-thérapeutique, la sténose cervicale gênant la surveillance, et la morbidité obstétricale.

L'exérèse d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) est associée à un taux de 3 à 47 % de marges non saines, quelle que soit la technique utilisée [4]. Ce taux est de 16 à 25 % après résection à l'anse diathermique. La fréquence des récidives post-thérapeutiques de haut grade est de 18 % en cas de marges non saines et de 3 % en cas de marges saines. Le risque de récidive est, certes, augmenté, mais reste relativement modéré, ce qui explique le non recours systématique à la conisation itérative. Des méta-analyses récentes confirment que les risques d'exérèse non *in sano*, de maladie résiduelle ou de récidive post-thérapeutique ne sont pas significativement augmentés après conisation à l'anse par rapport au bistouri froid [5, 6].

Le risque de sténose cervicale après conisation est classiquement inférieur à 4 % [7]. Cependant, la définition de la sténose n'est pas claire dans la littérature. Dans les méta-analyses qui séparent la sténose clinique de la sténose colposcopique, c'est-à-dire la colposcopie post-thérapeutique non satisfaisante, la fréquence est de 4 % et 34 % respectivement [5]. Comparé au bistouri froid, la conisation à l'anse diathermique provoque moins de sténose cervicale, mais la différence n'est pas significative [5, 6]. Le suivi colposcopique est donc facilité. L'âge avancé ($>$ 45 ans) est un facteur de mauvais pronostic [8].

Une augmentation de la morbidité obstétricale (accouchements prématurés, pertes fœtales, petit poids de naissance) et de la mortalité périnatale chez les femmes conisées a été observée dans les premières méta-analyses, mais ne concernaient pas les résections à l'anse diathermique [9, 10]. La dernière méta-analyse montre que la conisation à l'anse augmente aussi le risque d'accouchement prématuré, de façon proportionnelle à la taille du cône réséqué [11].

I.d. Règles de bonne pratique clinique

Ces risques et complications peuvent être limités par l'amélioration de la qualité de la conisation.

Le but de la conisation est de réaliser l'exérèse de la lésion et de la zone de transformation idéalement en monobloc sur un volume le plus réduit possible, tout en obtenant des limites d'exérèse saines [3].

Plusieurs éléments essentiels permettent cela : le choix d'une anse à usage unique adaptée ; l'utilisation d'un générateur d'électrocoagulation haute fréquence autorégulé ; le recours à la colposcopie ; l'expérience de l'opérateur.

La taille et la morphologie de l'anse doivent être adaptées à la surface ou à la profondeur supposée de la lésion, pour obtenir une seule pièce d'exérèse tout en évitant les blessures vaginales. L'usage unique permet de limiter la carbonisation des pièces opératoires liée aux arcs électriques générés par les anses réutilisables.

Dans les rares situations où la lésion est très étendue et où l'exérèse ne peut se faire en une seule pièce, un cône de résection centrale doit être extrait, puis des recoupes périphériques avec des anses plus petites sont réalisées.

Les résections emportant plus de 2 pièces chez des femmes de plus de 30 ans ayant un CIN3 sont significativement associées à des marges non saines ou non interprétables du fait des artefacts par rapport aux résections monobloc [12].

Le réglage du courant de section et le type de générateur sont essentiels pour obtenir une pièce de qualité pour l'analyse anatomopathologique avec un minimum d'artefacts thermiques. Ce courant de section doit être réglé en section pure à une puissance comprise entre 30 W pour les petites anses et 50 W pour les grandes anses. Les générateurs d'électrochirurgie actuels sont tous à haute fréquence ($>$ 100 kHz). Ils sont généralement dotés d'un système d'autorégulation permettant à une puissance donnée (P en watts) de réguler la tension (U en volts) et l'intensité électrique (I en ampère) selon l'impédance des tissus ($P = U \times I$). Les études comparant les générateurs modernes d'électrocoagulation haute fréquence ne retrouvent pas de différences de qualité des pièces opératoires pour les conisations [13].

La réalisation de la conisation sous colposcopie permet d'optimiser la qualité de l'exérèse. Les pièces opératoires sont de plus petit volume que celles obtenues sans colposcopie concomitante, sans que cela n'impacte les marges de l'exérèse [14, 15].

L'expérience du chirurgien qualifié en colposcopie est déterminante. En réalisant la résection latéralement et à vitesse constante, l'épithélium reste intact, permettant une analyse optimale des marges de résection [16]. Les taux de résection non *in sano* et de berges altérées par les artefacts thermiques sont également diminués [17]. Cette notion d'expérience chirurgicale a motivé l'apprentissage de la conisation par simulateur dans certains centres [18]. Le simulateur analyse le score de performance qui est fonction de l'expérience chirurgicale et participe à

la progression du chirurgien avec un réalisme et une acceptabilité jugés très satisfaisants.

Le mode d'anesthésie pourrait également avoir une influence. La conisation sous anesthésie locale diminue la taille des pièces opératoires sans augmenter le risque de marges non saines [19].

II. LE POINT DE VUE DU PATHOLOGISTE

Pour l'anatomopathologiste, une prise en charge optimale d'une pièce de conisation permet de répondre à ces trois questions [20] :

- diagnostic lésionnel précis : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade, carcinome épidermoïde infiltrant, adénocarcinome *in situ* ou infiltrant, autre ;
- localisation, taille des lésions et mesure de la profondeur d'infiltration, pour les lésions infiltrantes ;
- atteinte des limites muqueuses exocervicales, de la limite muqueuse endocervicale et des limites profondes stromales et, si saines, mesure de la marge par rapport à ces limites.

II.a. Prise en charge macroscopique

La prise en charge macroscopique doit être optimale pour permettre de répondre aisément à ces trois questions sur les lames histologiques. Pour avoir la meilleure indication diagnostique et topographique sur lames, il faut inclure les pièces de conisation en totalité, tout en garantissant une orientation des différents prélèvements. Différents protocoles de prélèvement existent et les deux les plus couramment utilisés sont [20] :

- le tranchage en coupes sagittales d'un bord à l'autre, avec ou non recoupes frontales des bords à 3 h et à 9 h. Cette méthode a l'avantage de la simplicité technique ; la zone de jonction ne sera en revanche visible que sur 2 ou 3 blocs ;
- le tranchage en coupes radiaires, également appelé en rayons de roue ou en cadran d'horloge. Le col est débité en 8 à 12 quartiers autour de l'axe du canal endocervical. Cette méthode a l'avantage d'échantillonner au maximum la zone de jonction ; cependant, elle n'est utilisable que pour les cols à orifice assez large et des pièces de conisation assez hautes.

Pour permettre au pathologiste d'assurer la meilleure prise en charge macrocopique des pièces de conisation, le gynécologue devrait :

- orienter à l'aide d'un fil repère (généralement à midi) la pièce de conisation et préciser cette orientation sur la feuille de demande. Ce fil doit, dans l'idéal, ne pas traverser la muqueuse et le nœud ne doit pas être trop serré, ceci afin de ne pas abîmer le revêtement malpighien à l'endroit du fil ;
- éviter les conisations en plusieurs fragments, ou avec multiples recoupes ou avec faux passages d'anse. En effet, ceci induit pour le pathologiste des difficultés lors du tranchage des pièces en macroscopie, amenant souvent à une incapacité de reconstituer fidèlement le puzzle lésionnel sur lames ;
- éviter les conisations peu profondes. Si la conisation a une trop faible épaisseur, le tranchage par le pathologiste conduit à des coupes trop minces qui risquent, lors des étapes techniques suivantes, de se fragmenter ou d'être incluses tangentiellement, compliquant ou empêchant le diagnostic histologique.

De son côté, le pathologiste doit respecter certaines bonnes pratiques :

- utiliser l'un des deux protocoles standard de prélèvement macroscopique, en incluant une tranche par cassette ;
- utiliser une méthode permettant d'orienter sur lame la coupe réalisée. Plusieurs méthodes sont utilisables : inclusion différenciée, encochage, encrage, etc. L'encrage en une ou plusieurs couleurs est probablement la méthode la plus agréable ; cependant, dans certains cas, l'encrage peut gêner, voire empêcher, l'analyse histologique de certains secteurs [20] ;
- être précautionneux lors de la manipulation macroscopique des pièces de conisation. En effet, le revêtement malpighien, notamment lésionnel, est fragile et risque de s'abraser lors de gestes trop appuyés.

II.b. Prise en charge microscopique

Pour l'anatomopathologiste, la réponse aux trois questions est, dans la plupart des cas, aisée, dès lors que les précautions précédemment énoncées ont été respectées. Plusieurs situations amenant à un diagnostic incertain peuvent néanmoins parfois être rencontrées.

Le diagnostic lésionnel est basé sur les références actuelles et doit utiliser un langage consacré [20, 21]. Parfois, le diagnostic final est en désaccord avec les données du frottis, de la colposcopie et/ou de la

biopsie antérieure. Il peut s'agir de conisations « blanches » ou ne montrant que des lésions dystrophiques ou de bas grade. Dans ces situations, le gynécologue et l'anatomopathologiste sont tous deux impliqués.

Le gynécologue devrait :

– toujours communiquer au pathologiste les données du frottis, de la colposcopie et de la biopsie sur la feuille de demande, surtout si les antériorités anatomo-cytopathologiques sont dans une autre structure. Ceci permettra au pathologiste d'identifier les discordances entre diagnostic suspecté et diagnostic retenu ;
– réaliser des conisations suffisamment profondes, emportant l'intégralité de la zone de jonction pavimento-cylindrique. C'est, en effet, en regard de la jonction que sont habituellement observées les lésions de grade le plus élevé.

Pour le pathologiste, il faut :

– toujours intégrer les données du frottis, de la colposcopie et de la biopsie lors de l'analyse des pièces de conisation ;
– toujours signaler sur le compte rendu si la zone de jonction pavimento-cylindrique a été vue sur les lames, ce qui n'est pas toujours le cas dans les conisations trop minces ;
– réaliser des niveaux de coupes supplémentaires ; ceux-ci permettent de poser un diagnostic plus péjoratif dans 5 % des cas environ [22] ;
– s'aider de deux des trois marqueurs immunohistochimiques suivants dans les lésions de diagnostic non évident : Ki67, P16 et ProExC [23] ;
– signaler et commenter dans le compte rendu les discordances entre frottis/biopsie et diagnostic retenu sur la pièce de conisation.

La présence de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade sur les marges d'exérèse est le meilleur indicateur de maladie résiduelle [24, 25]. Cependant, les artefacts d'électrocoagulation induisent des altérations histologiques rendant l'analyse histologique difficile ou impossible avec des limites sur environ 0,5 mm [26]. Ces artefacts sont particulièrement gênants dans les lésions glandulaires. Pour les limites profondes, il faut se rappeler que les lésions de haut grade peuvent coloniser des glandes endocervicales sur une profondeur allant jusqu'à 5 mm [27] et que les adénocarcinomes peuvent s'étendre bien au-delà de la masse identifiée à l'imagerie [28], le long du canal endocervical pour les lésions *in situ*, et dans l'épaisseur du mur cervical pour les lésions infiltrantes.

Pour permettre une analyse fiable des limites, le gynécologue devrait :

– éviter un passage à ras des lésions, en s'aidant par exemple d'une colposcopie concomitante ;
– éviter les conisations dont l'épaisseur est inférieure à 6 mm pour les lésions malpighiennes et privilégier les cylindrectomies hautes pour les lésions glandulaires ;
– utiliser des régimes électriques en « section pure ».

De son côté, l'anatomopathologiste peut s'aider de techniques immunohistochimiques complémentaires (P16, Ki67 ou ProExC), si les limites sont douteuses en raison des artefacts d'électrocoagulation. En effet, dans ces secteurs, l'immunoréactivité lésionnelle est souvent beaucoup mieux préservée que la morphologie [20].

II.c. Autres considérations pour le pathologiste

La participation à des programmes d'évaluation externe de la qualité est recommandée et permet d'augmenter les performances diagnostiques [20].

L'utilisation d'un compte rendu structuré favorise la qualité de celui-ci et son interprétation par le gynécologue [20]. Un compte rendu de conisation devrait comporter les items minimaux suivants :

– macroscopie :
  • taille (3 dimensions) ;
  • constations macroscopiques d'une éventuelle lésion visible ;
  • particularités de la pièce de conisation : fragments, recoupes, incisures, etc. ;
– microscopie :
  • présence ou non de la zone de jonction ;
  • diagnostic lésionnel ;
  • statut des limites ± mesure des marges ;
  • ± taille et localisation lésionnelle ;
– commentaires en cas de désaccord avec les données du frottis et de la biopsie.

CONCLUSION

Souvent banalisée par le gynécologue et l'anatomopathologiste, la conisation mériterait une plus grande considération technique, afin d'en améliorer la valeur diagnostique et thérapeutique, et donc de faciliter la prise en charge ultérieure des patientes.

Pour le gynécologue, il est possible et souhaitable d'améliorer la qualité de la conisation afin de limiter les risques de récidive augmentée après exérèse non *in sano*, de sténose cervicale et d'accouchement prématuré. Le choix d'une anse adaptée connectée à un générateur d'électrocoagulation haute fréquence autorégulé, le recours à la colposcopie concomitante de façon à extraire le cône en monobloc sur un volume le plus réduit possible, et l'expérience de l'opérateur sont les bases de l'amélioration des pratiques.

Pour le pathologiste, la prise en charge des pièces transmises doit être optimisée afin de poser le diagnostic lésionnel le plus représentatif de la maladie et d'être le plus précis possible dans l'évaluation des marges d'exérèse. Cette optimisation concerne, d'une part, l'étape macroscopique, avec la nécessité d'appliquer soigneusement et rigoureusement un protocole standard de prélèvement et, d'autre part, l'étape microscopique, en s'aidant de niveaux de coupes supplémentaires et/ou de compléments d'étude immunohistochimique pour les lésions de diagnostic non évident, les secteurs douteux présentant des artefacts d'électrocoagulation ou les cas de diagnostic discordant par rapport aux données du frottis ou de la biopsie.

Le dialogue entre le pathologiste et le gynécologue est la pierre angulaire de l'amélioration des pratiques, en permettant un apprentissage réciproque des nécessités et difficultés de chacun et une meilleure intégration anatomoclinique des différentes situations lésionnelles qui peuvent se présenter.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt sur ce thème.

Bibliographie

[1] Recommandations professionnelles INCa 2016. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. *http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale*

[2] Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. *http://www.societe-colposcopie.com/sites/default/files/CHARTE-2017.pdf*

[3] Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1054-60.

[4] Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:985-93.

[5] El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakkum-Gamez JN, Famuyide AO. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations: a systematic review and meta-analysis. J Low Genit Tract Dis 2017;21:129-36.

[6] Jiang YM, Chen CX, Li L. Meta-analysis of cold-knife conization *versus* loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. Onco Targets Ther 2016;29:3907-15.

[7] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Update of Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001318.

[8] Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, *et al.* Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. Int J Clin Oncol 2017 (in press).

[9] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367:489-98.

[10] 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.

[11] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;354:i3633.

[12] Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JC. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. Sao Paulo Med J 2012;130:92-6.

[13] Boonlikit S, Yanaranop M. Thermal artifact after three techniques of loop excision of the transformation zone: a comparative study. Gynecol Obstet Invest 2012;73:230-5.

[14] Heineman M, Mancini J, Villeret J, Agostini A, Houvenaeghel G, Boubli L, Carcopino X. Treatment failure following excision therapy of CIN: the impact of direct colposcopic vision during procedure. Arch Gynecol Obstet 2016;293: 825-31.

[15] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, *et al.* Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: a prospective multicenter study. J Low Genit Tract Dis 2016;20:15-21.

[16] Rezniczek GA, Severin S, Hilal Z, Dogan A, Krentel H, Buerkle B, Tempfer CB. Surgical performance of large loop excision of the transformation zone in a training model: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7026.

[17] Sparic R, Tinelli A, Guido M, Stefanovic R, Babovic I, Kesic V. The role of surgeons' colposcopic experience in obtaining adequate samples by large loop excision of the transformation zone in women of reproductive age. Geburtshilfe Frauenheilkd 2016;76:1339-44.

[18] Wilson EB, Beckmann MM, Hewett DG, Jolly BC, Janssens S. Evaluation of a low-fidelity surgical simulator for large loop excision of the transformation zone (LLETZ). Simul Healthc 2017;12:304-7.

[19] Mercuzot A, Chevreau J, Sevestre H,

Muszynski C, Arbyn M, Sergent F, Gondry J. Impact of anaesthesia mode on evaluation of LEEP specimen dimensions. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46:339-42.

[20] NHS Cervical Screening Programme. Histopathology Reporting in Cervical Screening – an Integrated Approach. NHSCSP Publication No 10 (Second Edition) September 2012. URL: *https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/436877/nhscsp10.pdf*

[21] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Editors). WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 6. Lyon : IARC Press, 2014.

[22] Heatley MK. How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? J Clin Pathol 2001;54:650-1.

[23] Walts AE, Bose S. p16, Ki-67, and BD ProExC immunostaining: a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 2009;40:957-64.

[24] Demopoulos RI, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical gland involvment by cervical intraepithelial neoplasia grade III. Predictive value for residual and/or recurrent disease. Cancer 1991; 68:1932-6.

[25] Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, MonoghanJM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up not retreatment. Br J Gynaecol Obstet 1992;99:990-3.

[26] McLucas B, McGill J. Pure cutting current for loop excision of squamous intraepithelial lesions. J Reprod Med 1994;39:373-6.

[27] Heatley MK. Comparison of the overall dimensions of large loop excision specimens of the cervix with the dimensions on histology. Pathology 2009;41:242-4.

[28] Matsushita M, Kurata H, Kase H, Arakawa M, Aoki Y, Tanaka K. MR imaging underestimates stromal invasion in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. Eur J Gynaecol Oncol 2001;22:201-3.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Cinquième partie

Pathologies mammaires

C N G O F

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Actualités en pathologie mammaire

E. Daraï[1] *, S. Bendifallah[1], S. Zilberman[1],
I. Thomassin-Naggara[2], J. Gligorov[3], N. Chabbert-Buffet[1]
(Paris)

Résumé

Cette revue non exhaustive de la littérature souligne la richesse des nouvelles données concernant le traitement médical principalement des thérapeutiques cibles : inhibiteurs des CDK4/6, pertuzumab.

Outre ces innovations, la reconvocation des femmes pour participer au dépistage du cancer du sein semble être une nouvelle option pour augmenter la participation. L'IRM, avec des séquences fast-ultrafast, augmente la pertinence tout en diminuant le coût. Un nouveau moyen pour déterminer la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie.

Mots clés : cancer du sein, chimiothérapie, radiothérapie, IRM, dépistage

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

* Correspondance : emile.darai@aphp.fr

INTRODUCTION

Comme chaque année, le choix des articles méritant d'être présentés est une source de dilemme. L'actualité est dominée par les nombreux articles sur les avancées dans le traitement médical du cancer du sein alors que le dépistage, la chirurgie et la radiothérapie ont fait l'objet de peu d'articles pouvant modifier nos pratiques thérapeutiques.

I. DÉPISTAGE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré de nombreux efforts, la proportion de patientes bénéficiant du dépistage organisé reste limitée ne dépassant que de peu les 70 % de la population cible. En Angleterre, la participation au dépistage du cancer du sein a diminué au cours des 10 dernières années, en-dessous de la norme minimale nationale de 70 %. Allgood *et al.* [1] ont évalué l'impact de l'invitation au dépistage du cancer du sein avec un rendez-vous prédéterminé pour les femmes qui n'ont pas répondu à la première sollicitation. Dans cet essai ouvert, randomisé contrôlé, les femmes de six centres du NHSBSP (*NHS Breast Screening Programme*) en Angleterre, qui ont été invitées à un dépistage systématique du cancer du sein, ont été assignées au hasard (1:1) pour recevoir une invitation à un deuxième rendez-vous avec une date et une heure précises (intervention) ou une lettre d'invitation avec un numéro de téléphone à appeler pour réserver leur nouveau rendez-vous (contrôle) en cas de non-participation au premier rendez-vous. Le critère d'évaluation principal était la participation dans les 90 jours suivant la date du premier rendez-vous. Vingt-six mille cinquante-quatre femmes étaient éligibles pour cette analyse (12 807 dans le groupe d'intervention et 13 247 dans le groupe contrôle). La participation dans les 90 jours suivant le premier rendez-vous était significativement plus élevée dans le groupe intervention (2 861 (22 %) de 12 807) que dans le groupe témoin (1 632 (12 %) de 13 247). Ces résultats montrent qu'une politique de deuxième rendez-vous avec date et heure précises améliorerait la participation.

En dehors des mutations des gènes BRCA 1-2 et PALB-2, les polymorphismes nucléotidiques (SNP) de trois microARN (miARN), rs2910164 du miR-146a, rs11614913 du miR-196a2 et rs3746444 du miR-499 ont été suggérés comme étant associés à une susceptibilité au

cancer du sein (BC, *breast cancer*), mais la preuve reste à prouver du fait de résultats contradictoires. Pour obtenir une évaluation plus solide de l'association entre ces variants d'ARNm et le risque de BC, Mu *et al.* [2] ont procédé à une méta-analyse par récupération systématique de la littérature à partir des bases de données PubMed et Embase. Au total, 9 études cas-témoins sur rs2910164, 12 sur rs11614913 et 7 sur rs3746444 ont été incluses. L'analyse globale a montré que rs2910164 n'était associé à une susceptibilité au cancer du sein dans aucun modèle génétique, alors que Rs11614913 était associé à un risque réduit dans les modèles de contraste allèle et récessif, et rs3746444 donnait un risque accru dans tous les modèles génétiques. L'analyse en sous-groupes a indiqué que rs3746444 était associé à un risque accru de cancer du sein chez les Asiatiques, mais pas chez les Caucasiennes. Les auteurs proposent que rs11614913 (C > T) et rs3746444 (A > G) soient des biomarqueurs prédictifs du risque de cancer du sein.

L'objectif de l'imagerie mammaire est, d'une part, d'augmenter la pertinence de la détection des lésions mammaires et, d'autre part, de diminuer son coût. Un moyen pour diminuer le coût consiste à utiliser des techniques ultra-rapides avec une occupation moindre des machines. Une équipe française (Oldrini *et al.*) [3] a évalué la valeur ajoutée de la séquence ULTRAFAST-MR à un protocole FAST abrégé par rapport au protocole FULL pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes.

Soixante-dix patientes consécutives avec 106 lésions prouvées histologiquement (58 malignes et 48 bénignes) ont eu une IRM mammaire. Deux lecteurs ont évalué les examens IMR comme positifs ou négatifs et ont décrit des lésions selon le lexique Bi-RADS avec des images TRICKS (ULTRAFAST), un protocole abrégé (FAST) et toutes les images (protocole FULL).

Pour tous les lecteurs, le protocole FAST-ULTRAFAST combiné a amélioré la lecture avec une spécificité de 83,3 % et 70,8 % par rapport au protocole FAST ou FULL, respectivement, sans changement de sensibilité. En ajoutant le protocole ULTRAFAST au protocole FAST, les lecteurs 1 et 2 ont réussi à modifier correctement le diagnostic dans 22,9 % (11/48) et 10,4 % (5/48) de lésions bénignes, sans perte de diagnostic des lésions malignes. L'interprétation et les temps d'acquisition d'image pour le protocole combiné FAST-ULTRAFAST et le protocole FAST ont été plus courts par rapport au protocole FULL ($p < 0{,}001$).

Par rapport au protocole FULL, l'ajout du protocole ULTRAFAST à FAST améliore la spécificité, principalement en reclassant correctement les masses bénignes et en réduisant les temps d'interprétation et d'acquisition, sans diminuer la sensibilité.

II. CHIRURGIE

L'essai Z0011 a initié un changement de paradigme dans le traitement axillaire des patientes atteintes de cancer du sein avec biopsie positive des ganglions sentinelles (SLNB), sans tenir compte des patientes atteintes ayant une positivité des ganglions détectés à l'échographie (UGLNB).

Un total de 11 820 cas a été inclus : 9 149 cas dans le groupe SLNB et 2 671 dans le groupe UGLNB [4]. Les analyses multivariées ont montré que les patientes positives à l'UGLN étaient plus âgées ($p < 0{,}001$), plus susceptibles d'avoir une tumeur peu différenciée ($p < 0{,}001$), avaient un statut négatif des récepteurs hormonaux ($p < 0{,}001$) et avaient plus souvent un envahissement ganglionnaire important ($p < 0{,}001$). Cependant, elles étaient moins susceptibles à une radiothérapie adjuvante ($p = 0{,}004$) ou un traitement systémique ($p < 0{,}001$). Même après ajustement pour ces facteurs, les patientes positives à l'UGLNB avaient une diminution de la survie globale (HR = 1,38 ; IC 95 % = 1,23-1,56) que les patientes positives au SLNB.

Par conséquent, les conclusions de l'essai Z0011 ne peuvent pas être appliquées de manière inconditionnelle à des patientes atteintes d'une UGLNB positive.

III. CHIMIOTHÉRAPIE

La saga du pertuzumab est réalimentée par la publication de l'essai Aphinity. Nous savons que le pertuzumab en association avec le trastuzumab en néoadjuvant associé à la chimiothérapie augmente le taux de réponse pathologique complète et augmente la survie globale chez les patientes atteintes de maladie métastatique ayant un cancer du sein HER2-positif. Dans cet essai, les auteurs [5] ont étudié si le pertuzumab, lorsqu'il est ajouté au trastuzumab en adjuvant et à la chimiothérapie, améliore les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif.

L'hypothèse de l'étude était que l'adjonction de pertuzumab serait associée à une augmentation de la survie à 3 ans à 91,8 % *versus* 89,2 % avec le placebo.

Dans la population d'essai, 63 % des patientes qui ont été assignées au hasard pour recevoir le pertuzumab (2 400 patientes) ou le placebo

(2 405 patientes) avaient des métastases ganglionnaires et 36 % un cancer du sein RH négatif. Une récidive s'est produite chez 171 patientes (7,1 %) dans le groupe pertuzumab et 210 patientes (8,7 %) dans le groupe placebo (hazard ratio = 0,81 ; IC 95 % = 0,66-1,00 ; p = 0,045). Les estimations des taux de survie sans maladie invasive à 3 ans étaient de 94,1 % dans le groupe pertuzumab et de 93,2 % dans le groupe placebo. Dans la cohorte de patientes atteintes d'une maladie métastatique ganglionnaire, le taux de survie sans maladie invasive à 3 ans était de 92 % dans le groupe pertuzumab, par rapport à 90,2 % dans le groupe placebo (rapport de risque pour un événement de maladie invasive = 0,77 ; IC 95 % = 0,62-0,96 ; p = 0,02). Dans la cohorte de patientes atteintes d'une maladie sans métastase ganglionnaire, le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 97,5 % dans le groupe pertuzumab et de 98,4 % dans le groupe placebo (rapport de risque pour un événement de maladie invasive = 1,13 ; IC 95 % = 0,68-1,86 ; p = 0,64). L'insuffisance cardiaque, la mort cardiaque et le dysfonctionnement cardiaque étaient peu fréquents dans les deux groupes de traitement. La diarrhée de grade ≥ 3 était plus fréquente avec le pertuzumab qu'avec le placebo (9,8 % contre 3,7 %).

La conclusion des auteurs était que le pertuzumab améliorait les taux de survie sans maladie invasive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car le bénéfice en survie n'est que de 2 % et impose des études médico-économiques.

Dans le contexte de l'inflation des indications des traitement ciblés dont le coût est non négligeable pour la société, se pose le problème de l'utilisation de molécules bio-similaires. Cette problématique a largement été évoquée dans le traitement de la fertilité et peu de données sont actuellement disponibles en cancérologie. Stebbing *et al.* [6] ont évalué l'efficacité du CT-P6 biosimilaire du trastuzumab dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2-positif.

Le CT-P6 en néoadjuvant ou le trastuzumab (huit cycles, chacun pendant 3 semaines, pendant 24 semaines, 8 mg/kg le jour 1 du cycle 1 et 6 mg/kg le jour 1 des cycles 2-8) en association avec le docetaxel (75 mg/m^2 au jour 1 des cycles 1-4) et le FEC (uorouracile (500 mg/m^2), l'épirubicine (75 mg/m^2) et le cyclophosphamide (500 mg/m^2) ; jour 1 des cycles 5-8). Une proportion similaire de patientes a obtenu une réponse pathologique complète avec CT-P6 (116/248) et le trastuzumab (129/256). Des effets indésirables liés au traitement à 3 ans ont été observés chez 17 (6 %) dans le groupe CT-P6 contre 23 (8 %) dans le groupe trastuzumab.

Le CT-P6 a montré une efficacité équivalente au trastuzumab et les événements indésirables étaient similaires. La disponibilité des biosimilaires du trastuzumab pourrait accroître l'accès à cette thérapie ciblée pour le cancer de stade précoce HER2-positif.

La bataille des inhibiteurs sélectifs de CDK4/6 continue. Nous avions déjà présenté les résultats de l'essai randomisé PALOMA qui avait montré l'efficacité du palbociclib (Pfizer) dans les cancers du sein avancés. Nous présentons les résultats de l'essai PALOMA-2 et l'essai évaluant en première ligne le ribociclib (Novartis) dans les cancers du sein avancé.

Une étude de phase 2 a montré que la survie sans progression était plus longue avec le palbociclib + létrozole qu'avec le létrozole seul dans le traitement initial des femmes ménopausées avec un cancer du sein avancé avec récepteur aux œstrogènes (ER) positif, HER2-négatif. Fin *et al.* [7] ont effectué une étude de phase 3 pour confirmer et élargir les données d'efficacité et de sécurité pour le palbociclib + létrozole pour cette indication (PALOMA-2).

Dans cette étude en double aveugle, 666 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein ER-positif, HER2-négatif, qui n'avaient pas eu de traitement préalable pour une maladie avancée, ont reçu soit du palbociclib + létrozole soit un placebo + letrozole.

La survie médiane sans progression était de 24,8 mois dans le groupe palbociclib-létrozole *versus* 14,5 mois dans le groupe placebo-létrozole ($p < 0{,}001$). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus courants étaient la neutropénie (survenant chez 66,4 % des patientes du groupe palbociclib-létrozole *versus* 1,4 % dans le groupe placebo-létrozole), la leucopénie (24,8 % contre 0 %), l'anémie (5,4 % contre 1,8 %) et la fatigue (1,8 % contre 0,5 %). La neutropénie fébrile a été signalée chez 1,8 % des patientes du groupe palbociclib-létrozole et chez aucune des patientes du groupe placebo-létrozole. L'arrêt de tout traitement résultant d'événements indésirables s'est produit chez 43 patients (9,7 %) dans le groupe palbociclib-létrozole et chez 13 patients (5,9 %) dans le groupe placebo-létrozole.

Chez les patientes ayant un cancer du sein avancé HER2-négatif, ER-positif, le palbociclib combiné au létrozole a entraîné une survie significativement plus longue sans progression que celle du létrozole seul, bien que les taux d'effet myélotoxiques soient plus élevés avec le palbociclib-létrozole.

Hortobagyi *et al.* [8] dans cet essai randomisé, contrôlé *versus* placebo, de phase 3, ont évalué l'efficacité et l'innocuité du ribociclib (600 mg par jour pendant 3 semaines, 1 semaine d'arrêt) combiné au

létrozole (2,5 mg par jour) pour le traitement de première intention chez 668 femmes ménopausées avec une forme récidivante de cancer du sein récepteurs hormonaux-positive, HER2-négatif ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée.

La survie sans progression a été plus longue dans le groupe ribociclib que dans le groupe placebo (hazard ratio = 0,56 ; IC 95 % = 0,43-0,72 ; p = 3,29 × 10^{-6} pour la supériorité). La durée médiane du suivi était de 15,3 mois. Au cours des 18 mois, le taux de survie sans progression était de 63,0 % (IC 95 % = 54,6-70,3) dans le groupe ribociclib et 42,2 % (IC 95 % = 34,8-49,5) dans le groupe placebo. Chez les patientes présentant une maladie mesurable, le taux de réponse global était respectivement de 52,7 % et 37,1 % ($p < 0,001$). Les complications étaient la neutropénie (59,3 % dans le groupe ribocyclib contre 0,9 % dans le groupe placebo) et la leucopénie (21 % contre 0,6 %) et les taux d'interruption en raison des événements indésirables de 7,5 % et de 2,1 %, respectivement.

Ces résultats confirment la place importante que prennent les inhibiteurs sélectifs de CDK4/6 dans les cancers du sein avancés.

Les travaux que nous avions déjà présentés ainsi qu'une méta-analyse avaient démontré la valeur pronostique négative d'une réponse incomplète histologique après chimiothérapie néoadjuvante sur la survie. Masuda *et al.* (9) ont évalué sur 910 patients ayant un cancer du sein invasif résiduel en histologie, HER2-négatif après une chimiothérapie néoadjuvante (contenant de l'anthracycline, du taxane ou des deux), l'intérêt de la capécitabine en adjuvant *versus* placebo.

L'analyse finale a montré que la survie sans maladie était plus longue dans le groupe capécitabine que dans le groupe témoin (74,1 % contre 67,6 %). La survie globale à 5 ans était plus longue dans le groupe capécitabine que dans le groupe témoin (89,2 % contre 83,6 %), et le ratio de risque de décès = 0,59 ; IC 95 % = 0,39-0,90 ; p = 0,01. Parmi les patientes présentant un cancer triple négatif, le taux de survie sans maladie était de 69,8 % dans le groupe capécitabine contre 56,1 % dans le groupe témoin et le taux de survie global était de 78,8 % contre 70,3 %. Le syndrome main-pied, l'effet indésirable le plus fréquent de la capécitabine, s'est produit chez 73,4 % des patientes du groupe capécitabine. Ces résultats favorables sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine dans le sous-groupe de patientes prédéfini.

IV. RADIOTHÉRAPIE

Un travail original de Scott *et al.* [10] a évalué l'intérêt de l'adaptation des doses de radiothérapie en fonction du type de cancer selon une signature moléculaire spécifique du patient à la sensibilité au rayonnement pour identifier la dose optimale de radiothérapie. En dépit de son utilisation commune dans le traitement du cancer, la radiothérapie n'est pas encore entrée dans l'ère de la médecine de précision, et il n'y a pas eu d'approche pour ajuster la dose en fonction des différences biologiques des tumeurs.

L'indice de sensibilité au rayonnement, basé sur l'expression génique et le modèle quadratique linéaire pour délivrer la dose de rayonnement, était ajusté par génome (GARD). Une valeur élevée GARD prédit un effet thérapeutique élevé pour la radiothérapie. En utilisant les données du protocole prospectif, observationnel *Cancer Total Cancer* (TCC), les auteurs ont calculé le GARD pour les tumeurs primaires de 20 sites de maladies traitées à l'aide de doses de radiothérapie standard pour chaque type de maladie. Une modélisation Cox multivariée a été utilisée pour évaluer si le critère GARD était associé de façon indépendante aux résultats cliniques dans cinq cohortes cliniques : cohorte Erasmus contre le cancer du sein (n = 263) ; Karolinska cohorte du cancer du sein (n = 77) ; cohorte de cancer du poumon Moffitt (n = 60) ; Moffitt *Pancreas Cancer Cohort* (n = 40) ; et *The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Patient Cohor*t (n = 98).

Le critère GARD a été calculé pour 8 271 échantillons de tissus de la cohorte TCC. Il y avait une large gamme de valeurs GARD dans la cohorte TCC en dépit de l'affectation de doses uniformes de radiothérapie dans les types de maladies. Les valeurs médianes de GARD étaient les plus faibles pour les gliomes et les sarcomes et les plus élevés pour le cancer du col de l'utérus et les cancers oropharyngés. Il y avait une large gamme de valeurs GARD dans les groupes de type tumoral. GARD a prédit, indépendamment, les résultats cliniques dans le cancer du sein, le cancer du poumon, le glioblastome et le cancer du pancréas. Dans la cohorte de cancer du sein Erasmus, la survie sans récidive à 5 ans était plus longue chez les patientes atteintes de valeurs élevées de GARD que chez celles atteintes de faible taux de GARD (p = 0 018).

Les auteurs concluent que le modèle clinique basé sur GARD pourrait permettre l'individualisation de la dose de radiothérapie à la radiosensibilité tumorale et pourrait fournir un cadre pour concevoir des essais cliniques.

Lors d'une publication antérieure, les auteurs Polgar *et al.* [11] avaient confirmé la non-infériorité de l'irradiation partielle (APBI) avec curiethérapie interstitielle en termes de contrôle local et de survie globale par rapport à l'irradiation totale avec boost du sein après chirurgie conservatrice du sein (essai de phase 3).

Mille-cent-quatre-vingt-quatre patientes ont été inclues (551 dans le groupe irradiation totale et 633 dans le groupe APBI). À un suivi médian de 6,6 ans, aucune patiente n'avait de toxicité de grade 4, 3 (< 1 %) dans le groupe APBI et 7 (2 %) du groupe irradiation totale avaient une toxicité cutanée tardive (p = 0,16). Aucune patiente du groupe APBI et 2 (< 1%) du groupe irradiation totale ont développé une toxicité tardive du tissu sous-cutané de grade 3 (p = 0,10). À 5 ans de suivi, selon le point de vue des patientes, 413 (91 %) avaient d'excellents résultats cosmétiques dans le groupe irradiation totale contre 498 (92 %) du groupe APBI (p = 0,62). Lorsque ce sont les médecins qui jugeaient, 408 (90 %) et 503 (93 %) avaient d'excellents résultats cosmétiques (p = 0,12). Les profils de toxicité à 5 ans et les résultats cosmétiques étaient similaires dans les deux groupes.

V. CHIRURGIE RECONSTRUCTIVE

L'utilisation de matrice acellulaire dans la reconstruction mammaire fait l'objet de nombreux travaux. Dickmans *et al.* [12] ont rapporté les résultats d'un essai randomisé permettant de discuter l'indication de matrice acellulaire après mastectomie. En effet, la preuve, justifiant l'utilisation de matrices acellulaires (ADM) dans la reconstruction mammaire avec implant (IBBR), est limitée. L'essai prospectif randomisé avait pour but de comparer la sécurité de l'IBBR avec un ADM, immédiatement après la mastectomie, à celle de l'IBBR en deux étapes.

Il s'agit d'un essai ouvert, randomisé et contrôlé dans huit hôpitaux aux Pays-Bas. Les femmes admissibles avaient plus de 18 ans, avec un cancer du sein ou une mutation génétique liée au cancer du sein, et avaient l'intention de bénéficier d'une mastectomie de réduction de risque épargnant la peau et une IBBR immédiate. Les femmes ont été assignées pour une IBBR avec ADM (*Strattice, LifeCell,* Branchburg, NJ, USA) ou IBBR à deux étapes. Le critère d'évaluation principal était la qualité de vie et la sécurité évaluées par la survenue

de résultats indésirables. Les analyses ont été effectuées per protocole avec régression logistique et équations d'estimation généralisées.

Cent quarante-deux femmes ont été inclues, dont 59 (91 seins) dans l'IBBR en phase unique avec groupe ADM et 62 (92 seins) dans le groupe IBBR en deux temps. L'IBBR avec ADM a été associée à un risque significativement plus élevé de complications chirurgicales ($p < 0{,}001$), de ré-opérations ($p < 0{,}001$) et de retrait de l'implant ADM, ou les deux ($p < 0{,}001$) comparée à l'IBBR en deux étapes. Des événements indésirables sévères (grade 3) se sont produits dans 26 (29 %) des 91 seins dans le IBBR et ADM et dans 5 cas (5 %) des 92 dans le groupe IBBR en deux étapes. La fréquence des événements indésirables légers à modérés était similaire dans les deux groupes.

Les auteurs concluaient que l'IBBR immédiate en une étape avec ADM a été associée à des événements indésirables et devrait être considérée avec beaucoup de précaution.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec la thématique de ce texte.

Bibliographie

[1] Allgood PC, Maroni R, Hudson S, Man JO, Turnbull AE, Peacock L, *et al.* Effect of second timed appointments for non-attenders of breast cancer screening in England: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2017;18:972-80.

[2] Mu K, Wu ZZ, Yu JP, Guo W, Wu N, Wei LJ, *et al.* Meta-analysis of the association between three microRNA polymorphisms and breast cancer susceptibility. Oncotarget 2017; *in press.*

[3] Oldrini G, Fedida B, Julie Poujol J, Felblinger J, Trop I, Henrot P, *et al.* Abbreviated breast magnetic resonance protocol: Value of high-resolution temporal dynamic sequence to improve lesion characterization. Eur J Radiol 2017;95:177-85.

[4] Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S Rudi, Roumen MRH. Different outcome in node-positive breast cancer patients found by axillary ultrasound or sentinel node procedure. Breast Cancer Res Treat 2017; *in press.*

[5] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017;377:122-31. Erratum in: N Engl J Med 2017;377:702.

[6] Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, *et al.* CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol 2017;18:917-28.

[7] Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 17:192.5-36.

[8] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, *et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 18:1738-48.

[9] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im HY, Lee ES, Yokota I, *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy N Engl J Med 2017;376:2147-59.

[10] Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, *et al.* A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. Lancet Oncol 2017;18:202-11.

[11] Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, *et al.* Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:259-68.

[12] Dikmans REG, Negenborn VL, Bouman MB, Winters, HAH Twisk JWR, Ruhé PQ, *et al.* Two-stage implant-based breast reconstruction compared with immediate one-stage implant-based breast reconstruction augmented with an acellular dermal matrix: an open-label, phase 4, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2017;18:251-8.

Surdiagnostic : définition et impact

C. UZAN
(Paris)

Résumé

Le dépistage systématique, lorsqu'il est largement suivi, permet de réduire la mortalité par cancer du sein de 20 % dans la plupart des études. Cependant, il est critiqué pour ses risques de surdiagnostic. En effet, seront aussi diagnostiqués des cancers peu évolutifs voir latents et le traitement de ces lésions n'est pas sans conséquences.

Nous reprenons, dans cet article, les différentes définitions du surdiagnostic et ses impacts potentiels. Il est certain qu'il faudrait pouvoir améliorer la pertinence du dépistage et surtout qu'il faut mieux informer les patientes avant cet examen pour qu'elles puissent choisir leurs modalités de suivi.

Le dépistage systématique mieux expliquer demeure un outil de santé public qui permet d'offrir à toutes les femmes un diagnostic plus précoce pour des traitements moins lourds tout en n'oblitérant pas la réalité du surdiagnostic.

Mots clés : cancer du sein, carcinome intra-canalaire, surdiagnosic, surtraitement, dépistage systématique

Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service de chirurgie et cancérologie gynécologique et mammaire
83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris
Institut universitaire de cancérologie - Université Pierre et Marie Curie

Correspondance : catherine.uzan@aphp.fr

INTRODUCTION

Le cancer du sein reste le plus fréquent des cancers de la femme avec 49 000 nouveaux cas en 2012 et 12 000 décès en 2014, soit 18 % des décès par cancer [1, 2].

Il faut noter que l'incidence avait beaucoup augmenté jusqu'en 2003, puis a diminué avec un lien probable avec la baisse de prescription du traitement hormonal de la ménopause.

Par ailleurs, il faut noter qu'il existe un décalage (favorable !) de plus en plus important entre l'incidence des cancers et la mortalité, que l'on peut rapporter certes à un meilleur traitement, mais aussi peut-être à un surdiagnostic qui majore le nombre de cancers diagnostiqués.

Globalement, la mortalité qui avait augmenté jusqu'en 1995, décroît régulièrement de 1,5 % par an depuis cette date [1, 2].

Lorsque l'on s'interroge sur les causes de cette baisse de la mortalité, on constate une tendance qui avait déjà été évoquée en 2005 dans un article du *New England Journal of Medicine* montrant que c'est la combinaison du dépistage (pour un tiers) et de l'amélioration des traitements qui est à l'origine de la baisse de la mortalité [3].

Il est également intéressant de considérer la fraction attribuable de la mortalité des cancers du sein qui représente 3 600 décès environ sur 11 000. On peut considérer que 1 000 sont liés à l'inactivité physique, 1 000 à l'alcool, 1 000 au traitement de la ménopause, 500 à l'obésité et au surpoids et 100 aux contraceptifs.

Quoi qu'il en soit, le dépistage reste nécessaire car efficace, et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) vient d'ailleurs, lors d'une conférence de presse organisée sous sa direction en juin 2017, de rappeler le caractère indispensable et efficace du dépistage. Cette conférence de presse faisait suite à une véritable campagne de « dénigrement » qui apparaissait tant dans le public que chez certains médecins. Globalement, le dépistage reste capable de réduire de 20 % la mortalité dans la majorité des études [4, 5].

Surtout, il est capable de réduire la morbidité, en réduisant le nombre de situations nécessitant une chimiothérapie, une mastectomie et en permettant la prise en charge de tumeurs de plus petite taille avec également des conséquences concernant la réduction des gestes sur le plan ganglionnaire.

On peut donc conclure qu'une grande part de la « désescalade » thérapeutique peut être largement attribuée au dépistage.

Notons que ces résultats sont retrouvés dans toutes les campagnes de dépistage françaises [6].

Dans les campagnes de dépistage, on considère comme un élément de bon pronostic d'augmenter le nombre de cancers diagnostiqués au stade *in situ* ou de petite taille, ce qui comme nous le reverrons plus loin, peut constituer pour certains, un élément de surdiagnostic…

Tous ces questionnements concernant le dépistage et son impact ont conduit schématiquement à deux types de réflexions :

– modifier la stratégie de dépistage ;
– tenter de réduire le surdiagnostic et par conséquence le surtraitement.

En ce qui concerne la nouvelle stratégie de dépistage, un article récent dirigé par Suzette Delaloge intitulé « Dépistage du cancer du sein : en route vers le futur » [7], est particulièrement emblématique de la réflexion qui est menée sur ces questions.

Nous avons résumé quelques points de cet article :

– quoi que l'on en dise, le pronostic d'un cancer du sein reste lié à la masse tumorale au diagnostic ;
– même si des traitements ont permis des avancées importantes, le dépistage reste une nécessité ;
– le dépistage doit être revu pour réduire les limites associées à la mammographie, du fait des problèmes de spécificité, de sensibilité, de surdiagnostic et du risque potentiel de morbidité de la technique elle-même ;
– il est nécessaire d'améliorer à la fois les performances objectives de ce dépistage et les performances ressenties par la population et ce point est essentiel. Il est possible, à ce sujet, que nos explications auprès de la population pour justifier le dépistage aient été soit insuffisantes, soit mal conduites !
– les auteurs soulignent les nombreuses pistes d'amélioration qui vont de la biologie avec les nouvelles techniques de dépistage (ADN tumoral circulant, par exemple) à d'autres biomarqueurs permettant d'estimer de façon plus précise le risque individuel et d'accentuer la désescalade thérapeutique et la réduction des surtraitements.

Mais, cet article insiste également sur la nécessité d'un accompagnement sociétal fort et d'une évolution de la relation médecin-malade dans l'abord et la présentation du dépistage.

Ainsi, cette nouvelle stratégie de dépistage se propose de faire reposer le choix des patients sur une première étape d'évaluation du risque et de perception individuelle de ce risque.

Ceci ne règlera pas le problème « conceptuel » du dépistage, car il faut rappeler que le cancer du sein est un cancer essentiellement sporadique et que si l'on ne s'intéresse qu'aux patientes présentant un risque élevé ou assez élevé, il est probable qu'on ratera « la grande majorité » des cancers.

La seconde conséquence de ces controverses concernant l'intérêt du dépistage est un effort particulier qui est mené pour analyser les causes de surdiagnostic et de surtraitement et les moyens de les réduire. C'est ce que nous passerons en revue dans la suite de ce texte.

I. DÉFINITIONS ET POSITION DU PROBLÈME

Écartons d'emblée le concept de « faux positif » qui correspond à une notion tout à fait différente. Le taux de faux positifs, c'est-à-dire lié à une erreur d'interprétation histologique des lésions, n'est pas nul ; il varie de 0 à 7 % avec également des problèmes de reproductibilité entre les lectures anatomo-pathologiques [8]. Ce taux donc reste globalement inférieur à 5 % et doit faire l'objet d'une attention particulière, même si dans certains cas, il peut être difficile.

Si l'on se concentre à présent sur la véritable notion de surdiagnostic, elle correspond a priori à la découverte d'une anomalie dont l'ignorance n'aurait pas eu de conséquence pendant la vie de la patiente (autrement dit, sa mort serait liée à une autre cause).

En fait, il faut y ajouter les lésions qui, bien que n'ayant pas impacté directement la vie de la patiente, l'ont conduite à présenter un cancer invasif avec sa cohorte de morbidité et d'effets secondaires, y compris psychologiques et professionnels.

Schématiquement, la notion de surdiagnostic concerne donc :

– les lésions bégnines, pseudo-inquiétantes ;
– les lésions atypiques ;
– les carcinomes *in situ* ;
– et certains petits cancers invasifs, en particulier des petits cancers tubuleux, ces derniers conduisant à des traitements qui n'étaient (peut-être) pas indispensables sur le plan vital et qui donc peuvent être qualifiés de surtraitements.

Nous verrons un peu plus loin que cette notion de surtraitement peut être excessive, si elle a permis à la patiente d'éviter un stade plus avancé, avec comme nous l'avons dit, une morbidité plus importante.

Notons qu'il existe une autre forme de surdiagnostic qui est celle de la mise en évidence d'une lésion multifocale face à une lésion unifocale initiale, avec, dans ce cas également, des conséquences possibles : traitements plus radicaux comme des mastectomies, curages ganglionnaires, etc.

Ces surdiagnostics peuvent avoir pour origine une surinterprétation de l'image, classée ACR4 ou ACR5 alors qu'il s'agissait d'un ACR3, qui elle-même peut entraîner une surindication de biopsie avec la cohorte de lésions minimes entraînant quand même une réponse chirurgicale, parfois excessive.

Nous avons écarté de notre exposé la découverte d'images ipsi ou contro-latérales sans impact chez des patientes suivies par ailleurs pour un cancer du sein avancé et dont la conséquence correspond parfois à un surtraitement.

Les conséquences de ce surdiagnostic peuvent aller de la tumorectomie à la mastectomie, du ganglion sentinelle au curage axillaire, de l'indication de radiothérapie à des traitements médicaux complémentaires avec un cortège d'impacts psychologiques, sociétaux modifiant la vie des patientes, ne serait-ce que pour l'obtention d'un prêt par exemple.

Il faut y ajouter, proche du surtraitement, la surveillance excessive de lésions de très faible risque.

Nous ne ferons qu'évoquer les cancers tubuleux, qui représentent 2 % des cancers invasifs, mais 10 % des cancers détectés dans les campagnes de dépistage, d'autant qu'ils ont très souvent peu d'expression clinique. On a un doute sur le passage à un cancer plus agressif de ces petits cancers tubuleux de bas grade, mais ils bénéficieront, dans la plupart des cas, d'une tumorectomie, d'un ganglion sentinelle, d'une radiothérapie et d'hormonothérapies, ce qui est une forme de surtraitement si l'on considère le véritable pronostic de certaines de ces tumeurs.

Si l'on veut aborder les chiffres de surdiagnostic, les études sont discordantes, avec des variations importantes, allant de 5 à 25 % et correspondant, d'une part, à l'utilisation de définitions et de périmètres différents et, d'autre part, pour certaines études, à la question du moment auquel on évalue le surdiagnostic.

Il est évident que le surdiagnostic évalué à court terme sera différent du surdiagnostic évalué à long terme (laissant le temps à la lésion d'évoluer et devenir cliniquement parlante). Quand on évoque le surdiagnostic, qui varie avec le temps, cela signifie que, schématiquement, on peut mesurer le surdiagnostic, soit immédiatement, soit à 10 ans (le risque de transformation d'un carcinome *in situ* en cancer invasif

augmente notablement). Par ailleurs, le surdiagnostic augmente avec l'âge des patientes au moment du diagnostic (elles mourront plus facilement d'une autre cause).

Certains auteurs, qui ont essayé de modéliser le surdiagnostic, montrent qu'il est inférieur à 5 % à 40 ans et peut atteindre 10 % à 65 ans. Mais quel que soit le chiffre exact, cela change-t-il réellement la « donne » ?

Il est intéressant de considérer une estimation du surdiagnostic en comparant le nombre de décès par cancer évités et le nombre de cancers surdiagnostiqués. Mais, là aussi, les chiffres varient largement de 2 pour 1, jusqu'à 10 pour 1, ce qui, bien entendu, dans l'évaluation qualitative et le message que l'on donne aux patientes, a un impact extrêmement variable.

Il faut insister sur le fait que le message concernant le dépistage ne doit pas traduire une simple opinion personnelle, mais doit essayer de transmettre des informations, voire des doutes témoignant d'une grande loyauté et aidant la patiente à faire le choix qui correspond le plus à son mode de vie.

Il est important de rappeler également le rôle des anatomopathologistes dans l'atténuation de l'impact du surdiagnostic sur le surtraitement [9, 10]. L'interprétation de lésions atypiques et intracanalaires peut être complexe et avec une variation importante interobservateur.

II. IMAGERIE ET SURDIAGNOSTIC

II.a. L'IRM

L'IRM serait susceptible de réduire le nombre de réinterventions pour marges insuffisantes. Elle réduirait également les réinterventions pour lésions multifocales initialement ignorées mais, en contrepartie, on note un certain nombre de faux positifs avec cette technique.

Par ailleurs, la découverte de lésions multifocales minimes, qui auraient été prises en charge par la radiothérapie du sein, conduit parfois à des décisions de mastectomie, qui peuvent être considérées pour certaines comme excessives.

L'IRM a généré une nouvelle question : quelle lésion additionnelle doit être retirée parce qu'elle aurait réellement un impact sur le taux de récidive ou sur la survie ?

À l'inverse, l'IRM permet parfois d'affirmer une lésion unifocale pouvant bénéficier d'un traitement local plus réduit, tant sur le plan chirurgical qu'en termes de radiothérapie.

Enfin, l'IRM a ouvert la porte à la découverte de nouvelles images contro-latérales, parfois réellement cancéreuses.

C'est donc un examen, dont les indications doivent être soigneusement pesées, avant d'être intégré à la stratégie décisionnelle.

II.b. L'échographie

Particulièrement utile en cas de seins denses, qui eux-mêmes constituent un facteur de risque, l'échographie identifie davantage les cancers invasifs que les cancers *in situ*, mais peut entraîner, également, des surdiagnostics.

Notons que l'échographie a tendance à diagnostiquer les cancers les plus invasifs et donc les plus agressifs.

II.c. La tomosynthèse

La tomosynthèse est un progrès qui a été introduit dans le dépistage et qui semble réduire le nombre de faux positifs, en améliorant la spécificité de l'image.

Dans certains essais, on observe une diminution du taux de reconvocations des patientes.

Enfin, cet examen dont on a démontré l'efficacité, semble être moins nécessaire aux radiologues les plus aguerris [11] !

Il n'en reste pas moins que c'est, également, un progrès qui doit être soigneusement mis en balance avec d'éventuels diagnostics en excès.

III. RÔLE DE L'HISTOLOGIE ET DE L'HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS DU SEIN

Quelques points méritent d'être soulignés :

– le dépistage découvre plutôt des lésions d'évolution lente (donc moins agressives ?) ;

– il s'agit d'un élément qui est particulièrement important pour la recherche sur les marqueurs biologiques et histologiques du caractère évolutif et pronostique des lésions.

Il faut, par ailleurs, avoir à l'esprit la séquence des événements « moléculaires » [12] conduisant de la cellule normale à l'hyperplasie non atypique, d'une part, et à l'hyperplasie atypique puis au cancer *in situ* et au cancer invasif, d'autre part. Il en va de même pour l'hyperplasie lobulaire atypique, avec son passage au cancer lobulaire invasif.

Il est important de connaître la genèse différente des carcinomes *in situ*, selon le grade.

Les lésions atypiques constituent l'un des problèmes classiques du surdiagnostic et du surtraitement.

La prise en charge classique est de proposer une exérèse chirurgicale de la zone après découverte d'une lésion atypique, alors que le taux de découverte de lésions malignes *in situ* ou invasives, reste dans la plupart des études inférieur à 15 % et probablement encore plus faible pour certaines formes telles que la métaplasie atypique plane.

Dans ce cas également, la recherche porte sur la prédictibilité de l'analyse de « l'échantillon prélevé » de la lésion atypique pour décider ou non d'une exérèse chirurgicale.

Notons également que les résultats de l'essai Loris, dont nous parlerons plus loin, concernant les carcinomes *in situ*, influencera également notre attitude concernant les lésions atypiques, étant entendu que si certaines lésions *in situ* méritent une simple surveillance, il en ira probablement de même des lésions atypiques.

Différents modèles de désescalade ont été proposés pour mieux identifier les patientes relevant vraiment d'une chirurgie d'exérèse en sachant qu'ils visent à identifier les patientes ayant un cancer associé (considéré comme « sous-estimation de la biopsie »). Il est bien plus difficile d'envisager l'impact de chirurgie pour l'autre risque lié aux lésions atypiques à savoir le risque de cancer augmenté sur le long terme (le risque pouvant être multiplié par 4 pour certaines lésions).

Des nouvelles recommandations pour la pratique clinique du CNGOF, en 2015, ont définies des situations spécifiques (absence d'antécédents, lésion de petite taille, exérèse complète de la cible radiologique, 1 seul foyer d'hyperplasie atypique, etc.) dans lesquelles, sous couvert d'une concertation pluridisciplinaire, on pouvait proposer une surveillance sans chirurgie [13].

Nous conduisons une étude multicentrique prospective NOMAT01 concernant les lésions atypiques (soutien de l'Institut national du cancer (INCa) PHRC 2014 et soutien de La Ligue contre le Cancer) qui vise à valider un modèle de désescalade. Ce modèle est

un nomogramme basé sur l'âge de la patiente, la taille de la lésion radiologique (plus ou moins de 15 mm) et la disparition ou pas de la cible radiologique après biopsie [14]. Nous chercherons, par ailleurs, à identifier des facteurs de risque biologiques prédictifs du risque de cancer du sein associé en cas de lésion atypique.

Cette recherche est importante car en identifiant mieux les lésions vraiment à risque de cancer associé, on diminue le surtraitement et donc l'impact sur les patientes du surdiagnostic.

IV. LES CARCINOMES *IN SITU*

Ils constituent l'essentiel de la discussion portant sur le surdiagnostic et le surtraitement.

Ils représentent environ 20 % des cancers découverts lors du dépistage. C'est même, dans certains cas, considéré comme un critère de qualité témoignant de la découverte de lésions débutantes…

Schématiquement, 70 % de ces cancers *in situ* sont de haut grade avec plus de micro-calcifications que dans les lésions de bas grade, témoignant parfois de l'aspect histologique de comédo-carcinomes ; 15 % sont de grade intermédiaire et 15 % de bas grade, ce qui représenterait, pour cette dernière catégorie, l'essentiel du surdiagnostic. Il n'y a cependant pas de certitude sur le fait que tous les carcinomes *in situ* de bas grade ne seront jamais évolutifs.

Deux essais Lord et Loris s'intéressent à mieux définir la prise en charge des patientes atteintes de carcinome intra-canalaire de faible risque, en testant l'impact d'une simple surveillance plutôt qu'une exérèse chirurgicale.

Actuellement, l'essai le plus avancé est l'essai Loris [15].

Schématiquement, cet essai concerne des patientes chez qui on a découvert un cancer *in situ* qui n'est pas de haut grade. Après accord de la patiente, une relecture des lames est organisée de façon à ce que ne soit conservés que des diagnostics concordant de grade faible ou intermédiaire. La randomisation s'effectue entre surveillance annuelle et stratégie habituelle de prise en charge des lésions de carcinome *in situ*. Les critères plus précis d'inclusion, d'analyse peuvent être facilement consultés sur le site de l'essai Loris.

Le second essai, actuellement en cours de mise en place, est l'essai Lord. Là aussi, les éléments peuvent être consultés sur le site internet de l'essai.

La lecture soigneuse des « modalités » de cet essai permet de déduire beaucoup d'éléments pour notre conduite propre actuelle, en soulignant les paramètres importants pour la prise de décision :

– l'âge ;
– le grade ;
– la taille : bien que dans l'essai Loris, ce paramètre ne soit pas jugé pertinent, il reste considéré comme un facteur de risque lorsque le cancer *in situ* est étendu ;
– l'absence de surdensité et de masse au sein de la zone de carcinome *in situ* ; ce point est très important. Il est à rapprocher de l'absence de masse visible aux ultrasons ;
– la technique de biopsie, qui conduit à choisir plutôt des biopsies multiples de 8 ou 11 gauges, pour éviter les sous-évaluations ;
– le monitoring des patientes non traitées comporte examen clinique et mammographie annuels, l'IRM n'ayant pas été retenue. Toutefois, la question d'une IRM, lorsque la zone de micro-calcification est étendue, reste pertinente pour détecter éventuellement une zone de micro-invasifs, voire d'invasifs, méritant une biopsie guidée sous IRM ;
– l'évolution de la taille de la zone de micro-calcification est un facteur qui est considéré comme devant inciter à la chirurgie ;
– dans l'essai Loris, il n'y a pas de groupe avec traitement préventif, en particulier par anti-œstrogènes, mais cela n'écarte pas l'intérêt de ce type de traitements ;
– la surveillance globale est prévue pour 10 ans, tout en sachant que certaines études ont montré des évolutions beaucoup plus tardives, jusqu'à 20 ou 25 ans après un carcinome intra-canalaire ; mais est-ce la même maladie ?

Enfin, cet essai ne tient pas compte de l'analyse automatique des mammographies qui, dans les mois à venir, sera certainement un point de progrès important. Les algorithmes d'analyse d'images numérisées sont de plus en plus pertinents et permettent, dans certains cas, de faire mieux qu'une grande majorité de radiologues… Ce point sera particulièrement important dans la période à venir, en particulier en termes de dépistage, car cette technique d'analyse automatique permettra un gain de temps et d'efficience important.

En fait, décider de l'attitude à l'égard d'un carcinome *in situ*, c'est répondre aux questions suivantes :

– l'exérèse d'un carcinome *in situ* réduit-elle le nombre de carcinomes invasifs ?

– doit-on continuer à traiter comme des cancers invasifs les carcinomes *in situ* en attendant les preuves formelles tirées des essais en cours ?
– doit-on faire évoluer notre terminologie concernant les carcinomes *in situ* en les qualifiant de lésions à haut risque de cancers invasifs ?

La mortalité liée aux carcinomes *in situ* reste assez faible, quelles que soient les études, et n'est pas l'élément majeur de décision de les opérer ou pas [16].

Cette impression est renforcée par les études qui analysent les causes de mortalité chez les patientes présentant un cancer *in situ*. Il apparaît clairement que la majorité des patientes (*a fortiori* les plus âgées) décède d'une autre cause que le cancer du sein [17].

Lorsque l'on compare la mortalité liée aux carcinomes *in situ* et aux cancers invasifs, on observe que plus l'on découvre de cancers *in situ*, plus le nombre de cancers invasifs de l'intervalle est réduit, ce qui va dans le sens d'un effet bénéfique de l'exérèse de certains cancers *in situ* [18].

Une question importante est celle du risque de récidive de carcinomes *in situ*, lorsqu'on pratique un traitement conservateur [19] et la plupart des scores de prédiction du risque de récidive (en particulier, celui de Van Nuys) montrent l'importance d'un certain nombre de facteurs, à savoir la taille de la lésion (ce point est remis en question dans l'essai Loris), les marges en millimètres, le grade et l'âge des patientes. Le tout permettant d'obtenir un score de récidives, plus ou moins élevé. Ce score est utilisé pour la prescription ou non d'une radiothérapie post-chirurgicale dans beaucoup de pays. Rappelons qu'en France, dans la plupart des centres, la radiothérapie est systématiquement proposée en cas de carcinome *in situ*.

La conférence de consensus de Kyoto en octobre 2016 [20] clarifie un certain nombre de points concernant le cancer *in situ*. Ils peuvent être schématisés comme suit :

– la conférence commence par rappeler l'intérêt du dépistage du cancer du sein en termes de réduction de mortalité d'environ 20 % ;
– le panel d'experts observe que la valeur prédictive positive du dépistage en Europe est largement supérieure à celle observée aux États-Unis et doit conduire à une analyse différenciée des résultats observés ;
– ce panel d'experts indique que le surdiagnostic, défini en termes de morbidité, est de 24 %. Rappelons qu'il est largement inférieur si l'on considère la mortalité. C'est globalement ce taux

de 1 cancer *in situ* sur 4 qui n'aurait aucune conséquence sur la vie de la patiente, qui peut constituer « la base de réflexion » ;
– ce consensus d'experts insiste sur l'excellente gradation du cancer *in situ* par les anatomo-pathologistes. Ils observent que 30 % des cancers *in situ* sont de grade faible ou intermédiaire, comme nous l'avions dit plus haut et que c'est seulement 30 % des lésions de haut grade (30 % de 70 %, c'est-à-dire 20 % !) qui aboutiront à un cancer invasif dans un délai de 10 à 18 ans ;
– ce panel d'experts insiste sur l'importance de la qualité de l'échantillon examiné pour porter le diagnostic, en particulier sur la taille des biopsies. Il est recommandé, à présent, de ne pas porter un diagnostic sur une biopsie de 14 gauges qui comporte une sous-évaluation trop importante ;
– il en va de même du nombre de prélèvements ;
– dans les cas d'interprétation difficile des biopsies, la relecture est importante puisque le panel d'experts observe près de 10 % de micro-invasifs au sein des lésions de haut grade, en particulier de grande taille ;
– il faut noter que, dans le groupe qui a les mêmes critères que ceux de l'étude Loris, l'on n'observe quasiment pas de sous-évaluations, ce qui témoigne de la pertinence de cet essai ;
– ce panel d'experts insiste sur l'importance future des facteurs biologiques pronostiques lorsque l'on disposera de résultats suffisants et d'algorithmes basés sur ces résultats. Les grandes études en cours permettent le recueil d'échantillons tumoraux qui permettront, *a posteriori*, de dégager des facteurs biologiques pronostiques et ainsi de construire des algorithmes spécifiques ;
– ce panel recommande la réalisation des deux essais Lord et Loris ;
– enfin, il estime que la définition du surdiagnostic ne doit pas porter uniquement sur la mortalité, mais également sur l'apparition de cancers invasifs. Ce second critère paraît logique et pragmatique, ne serait-ce que pour des questions médico-légales concernant le retard potentiel au diagnostic et à la prise en charge d'un cancer *in situ* ;
– le panel d'experts, et c'est un point important pour justifier les essais en cours, observe clairement que certains cancers *in situ* peuvent bénéficier d'une simple surveillance, en particulier dans ce qu'il définit comme un groupe à faible risque, à savoir : récepteurs positifs, HER2 négatif et un âge de plus de 70 ans.

Concernant l'utilisation de données de la biologie et de la génomique [21, 22] pour prédire le risque de récidive, certains essais ont analysé la performance de systèmes de scores génomiques. Le système Oncotype DX donne des résultats différenciant le risque de récidive, mais ne présente pas une spécificité suffisante pour être recommandé en routine clinique actuellement.

Sans attendre les résultats des essais Loris qui prendra encore plusieurs années, certaines équipes ont repris de façon rétrospective, en utilisant les critères de cet essai, leur propre série de patientes semblant démontrer que les critères de cet essai individualisent bien un groupe de patientes à très faible risque de récidive ou de passage à un cancer invasif.

La plupart des arbres décisionnels actuellement utilisés [19] concernant le cancer *in situ*, distinguent le grade, l'âge et les marges comme facteurs pronostiques.

V. LA RECHERCHE

La recherche est indispensable pour faire bouger les lignes du surdiagnostic.

Elle portera sur :

– l'analyse automatique des images et l'amélioration de la spécificité des diagnostics, avec peut-être des critères nouveaux d'analyse résultant du *deep-learning* ;
– bien entendu, la biologie pronostique des lésions constitue un champ essentiel avec peut-être l'apparition de scores de type Oncotype DX très améliorés permettant de distinguer le caractère évolutif des lésions.

Toutes ces recherches ne seront possibles, que lorsque l'on disposera de cohortes (et donc de *Big Data*) parfaitement documentées et suivies, comme c'est le cas dans les essais qui sont actuellement en cours ou qui débutent.

Enfin, rien ne remplacera des essais randomisés comparant des stratégies de prise en charge.

CONCLUSION

Le problème le plus difficile est de mettre en balance avantages et inconvénients du dépistage et du surdiagnostic, car sont-ils réellement comparables ?

C'est dire l'importance de l'information loyale, complète et documentée des médecins et de leurs patientes, qui sera un élément essentiel de la prise de décision dans les futures campagnes de dépistage et, surtout, dans le choix de la stratégie, après découverte d'une lésion.

Il n'en restera pas moins difficile, dans certains cas, de disposer d'un véritable pronostic pour une lésion détectée et il est même probable que pour certaines, cela restera strictement impossible. Il est donc essentiel de promouvoir une décision basée sur une discussion multidisciplinaire lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et portée à la connaissance des patientes pour la partager avec elles.

Cela permet de conclure également sur le dépistage, en disant qu'il reste essentiel et que sa remise en question est injustifiée.

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français a d'ailleurs rappelé l'importance du dépistage et nous avons essayé de synthétiser les réponses aux critiques :

- les mammographies de dépistage sont-elles de moindre qualité : la réponse est bien évidemment non, avec une double lecture améliorant sensibilité et spécificité, avec deux incidences, contrairement à certaines campagnes aux États-Unis qui ne comportaient qu'une incidence ;
- rappelons également le rôle « social » de ces campagnes de dépistage qui permettent un accès aux soins parfaitement équitable et d'excellente qualité pour toutes les patientes quelles que soient leurs conditions socio-économiques ;
- oui, le dépistage peut réduire la mortalité, à condition d'une participation suffisante et d'une prise en charge de qualité ;
- on peut réduire de façon très importante le nombre de faux positifs ;
- il en va de même du nombre de faux négatifs qui peut, également, être ramené à moins de 5 % ;
- enfin, concernant la prise en charge de certains diagnostics (qualifiés de surdiagnostics), elle fait l'objet d'une amélioration constante qui sera encore plus nette après les essais en cours.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Ribassin-Majed L, Le-Teuff G, Hill C. The frequency of cancer in France: Most recent data and trends. Bull Cancer. 2017 Jan;104(1):20-9.

[2] Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer. Bull Cancer 2008;95(1):5-10.

[3] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, *et al.*; for the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. N Engl J Med 2005;353:1784-92.

[4] Jørgensen KJ, Kalager M, Barratt A, Baines C, Zahl PH, Brodersen J, Harris RP. Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. Breast 2017;31:261-9.

[5] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review Lancet 2012;380:1778-86.

[6] Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, Dialla PO, Pornet C, Poillot ML, *et al.* Breast cancer screening in thirteen French departments. Bull Cancer 2015;102(2):126-38.

[7] Delaloge S, Bachelot T, Bidard FC, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al; Intergroupe national de recherche sur le cancer du sein Unicancer (UCBG). Breast cancer screening: On our way to the future. Bull Cancer 2016;103(9): 753-63.

[8] Segnan N, Minozzi S, Ponti A, Bellisario C, Balduzzi S, González-Lorenzo M, *et al.* Estimate of false-positive breast cancer diagnoses from accuracy studies: a systematic review. J Clin Pathol 2017;70(4):282-94.

[9] Calhoun BC, Livasy CA. Mitigating overdiagnosis and overtreatment in breast cancer. What is the role of the pathologist ? Arch Pathol Lab Med 2014;138(11):1428-31.

[10] Srivastava S, Reid BJ, Ghosh S, Kramer BS. Research needs for understanding the biology of overdiagnosis in cancer screening. J Cell Physiol 2016;231(9):1870-5.

[11] Thomassin-Naggara I, Perrot N, Dechoux S, Ribeirod C, Chopier J, de Bazelaire C. Added value of one-view breast tomosynthesis combined with Digital mammography according to reader experience. Eur J Radiol 2015;84:235-41.

[12] Wiechmann L, Kuerer H. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. Cancer 2008;112(10):2130-42.

[13] Coutant C, Canlorbe G, Bendifallah S, Beltjens F. Benign proliferative breast disease with and without atypia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015;44(10):980-95.

[14] Uzan C, Mazouni C, Ferchiou M, Ciolovan L, Balleyguier C, Mathieu MC, *et al.* A model to predict the risk of upgrade to malignancy at surgery in atypical breast lesions discovered on percutaneous biopsy specimens. Ann Surg Oncol 2013;20(9):2850-7.

[15] Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JM, Brookes C, *et al.* Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. Eur J Cancer 2015;51(16):2296-303.

[16] Narod S, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. JAMA Oncol 2015;1(7):888-96.

[17] He W, Sofie Lindström L, Hall P3, Czene K. Cause-specific mortality in women with breast cancer in situ. Int J Cancer 2017;140:2414-21.

[18] Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Offman J, Parmar D, Jenkins J, *et al.* Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. Lancet Oncol 2016;17(1):109-14.

[19] Benson J, Wishart G. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. Lancet Oncol 2013; 14: e348-57.

[20] Benson J, Jatoi I, Toi M. Treatment of low-risk ductal carcinoma in situ: is nothing better than something? Lancet Oncol 2016;17(10):e442-51.

[21] Groen E, Elshof L, Visser L, Rutgers E, Winter-Warnars H, Lips E, Wesseling J Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Breast 2017;31:274-83.

[22] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, *et al.* A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. Breast Cancer Res Treat 2015;152:389-8.

Impact du dépistage : une expérience française

C. Mathelin[1] *, J. Colin[1], S. Molière[2], M. Gharbi[1], A. Fleury[1], C. Linck[1], M. Paté[1], C. Guldenfels[3], A. Simoulin[4], K. Neuberger[4], J. Jégu[5], I. Nisand[1]
(Strasbourg, Paris)

Mots clés : dépistage, mammographie, cancer du sein, surdiagnostic, mortalité

INTRODUCTION

En France, comme dans les autres pays, le cancer du sein reste de nos jours une maladie grave, avec environ 54 000 nouveaux cas et 12 000 décès annuels [1]. Malgré les indéniables progrès thérapeutiques, les traitements demeurent lourds, combinant de manière inconstante

1. Unité de sénologie - Pôle de gynécologie-obstétrique - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - Avenue Molière - 67200 Strasbourg
2. Unité d'imagerie de la femme - Pôle de radiologie - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - Avenue Molière - 67200 Strasbourg
3. Ademas - 69 route du Rhin - BP 90314 - 67411 Illkirch Cedex
4. Quantmetry - Data Science Consulting - 128 rue du Faubourg Saint-Honoré - 75008 Paris
5. Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - EA3430, FMTS - Université de Strasbourg - 67085 Strasbourg
Service de santé publique - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - 67091 Strasbourg

* Correspondance : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr

chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées. Le pronostic du cancer du sein est lié à plusieurs paramètres, aux premiers rangs desquels se situent le stade de la maladie et la biologie de la tumeur mammaire (grade, prolifération, hormonodépendance, expression d'HER2, etc.).

Sachant que l'on ne peut pas modifier aujourd'hui l'agressivité biologique de la tumeur, la seule action possible pour réduire les risques de décès liés à cette maladie est la détection du cancer mammaire à un stade le plus précoce possible. En effet, la survie à 5 ans est de 96 à 100 % pour les tumeurs mammaires de stade I [2], alors que la médiane de survie au stade IV varie de 29 mois (pour les cancers du sein HER2-positif) à 11 mois (pour les cancers du sein de phénotype triple négatif) [3].

Le dépistage a pour objectif d'augmenter la proportion des cancers détectés à un stade précoce. Les conséquences attendues du dépistage concernent non seulement la réduction de mortalité, mais également la diminution de la lourdeur des traitements et notamment la fréquence des mastectomies, des curages axillaires et des chimiothérapies.

Après une première phase de projets pilotes organisés dans quelques départements français (dont le Bas-Rhin) à partir de 1989 [4], le dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé en France en 2004. Les femmes âgées de 50 à 74 ans sont actuellement invitées, tous les deux ans, à bénéficier d'une mammographie avec double incidence associée à un examen clinique et, si nécessaire, une échographie, pris en charge à 100 % par l'assurance maladie sans avance de frais (Figure 1). Outre l'égalité d'accès pour toutes les femmes, le dépistage organisé a d'autres intérêts, tels que la double lecture des clichés par 2 radiologues (7 à 9 % des cancers sont identifiés en seconde lecture), le contrôle-qualité du matériel tous les 6 mois et l'enregistrement prospectif des données permettant l'évaluation des résultats [5].

Cependant, il a été démontré que pour réduire les chiffres de la mortalité à l'échelle de la population, les taux de participation à ce dépistage devaient être suffisamment importants, dépassant les 70 % [5]. Or, depuis quelques années, de nombreuses polémiques et controverses concernant le dépistage, notamment les risques de surdiagnostic, de surtraitement et les doutes sur la baisse réelle de la mortalité ont été relayées auprès de la société civile et du corps médical, contribuant à une diminution des taux de participation à 50,7 % en France en 2016 (51,9 % dans le Bas-Rhin) (Figure 2).

Afin de fournir des éléments rationnels, répondant à tout ou partie de ces questionnements légitimes, nous avons mené une étude de cohorte monocentrique, comparant 2 groupes de patientes, ayant ou

non bénéficié d'un dépistage organisé, traités dans le service de sénologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg. L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact du dépistage organisé sur les caractéristiques des cancers, les thérapeutiques mises en œuvre et la survie des patientes.

Figure 1 - Modalités de prise en charge des tests de dépistage positifs et négatifs dans le Bas-Rhin

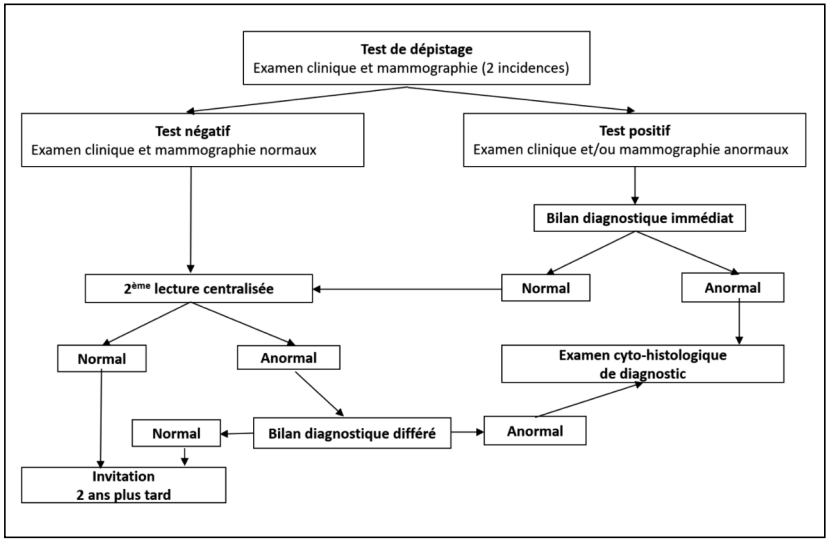
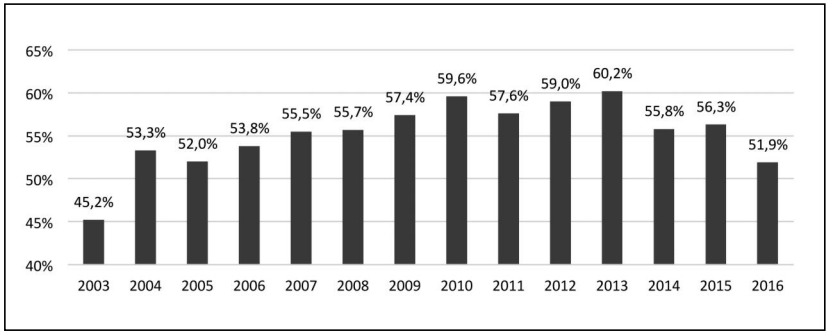


Figure 2 - Évolution de la participation au dépistage organisé du cancer du sein dans le Bas-Rhin de 2003 à 2016



I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude a inclus toutes les patientes traitées au CHRU de Strasbourg et présentées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre le 1/1/2001 et le 31/12/2015, ayant un âge ≥ 50 ans et < 75 ans à cette date, habitant dans le Bas-Rhin, que leur cancer ait été diagnostiqué par le dépistage organisé ADEMAS ou non.

I.a. Définition des sources de données

Les sources de données étaient anonymisées et dé-identifiées. Les informations de la base de données ADEMAS et des fiches de RCP ont été recueillies de manière systématique au cours du temps. D'autres données ont été extraites des lettres de suivi, des lettres d'hospitalisation, des comptes rendus opératoires et des fichiers du département d'information médicale (DIM). Les actes thérapeutiques recensés ont été comparés avec les données issues des codes de facturation des actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Enfin, les informations relatives à la survie des patientes ont été obtenues du registre des cancers du Bas-Rhin.

I.b. Les critères d'inclusion

Le groupe DO (dépistage organisé) était constitué par les patientes enregistrées de manière prospective par la structure de dépistage, ayant eu un test de dépistage positif et traitées pour un cancer invasif du sein ou un carcinome canalaire *in situ* (CCIS), avec ou sans micro-invasion.

Le groupe T (témoin) était constitué par toutes les patientes opérées pour un cancer invasif du sein ou un CCIS avec ou sans micro-invasion pendant la même période, mais n'ayant pas eu recours au dépistage organisé. Dans ce groupe, environ 10 à 15 % des femmes avaient réalisé des mammographies de dépistage individuel, sur prescription de leur gynécologue ou de leur médecin traitant. L'enregistrement prospectif des patientes du groupe T a été fait dans la base de données des RCP.

I.c. Les critères d'exclusion

Les patientes habitant à la date de la RCP dans un département autre que le Bas-Rhin ont été exclues. De même, les patientes ayant participé au dépistage organisé et traitées dans une structure autre que le CHRU de Strasbourg ont été exclues. Les patientes opérées d'une tumeur mammaire bénigne ou frontière, d'un carcinome lobulaire *in situ*, d'un lymphome mammaire ou d'une métastase intra-mammaire d'un carcinome primitif extra-mammaire ont également été exclues de l'étude.

I.d. Définition des modalités de suivi

Les patientes atteintes d'un cancer infiltrant se sont vues proposer deux examens cliniques annuels, une mammographie, une imagerie thoraco-abdomino-pelvienne et un dosage du CA 15-3 annuellement sans limitation de temps. Pour les patientes atteintes d'un CCIS, deux examens cliniques annuels et une mammographie annuelle ont été proposés durant les cinq premières années, puis de manière annuelle au-delà de 5 ans de suivi.

I.e. Les critères règlementaires

Ce projet entre dans le cadre de l'API 2015 HUS 6373, enregistré sous le numéro ClinicalTrials.gov NCT02810093. Plusieurs études ont été prévues à partir de cet API, dont celle portant sur le dépistage organisé.

I.f. Définition des critères de jugement

L'étude visait à comparer, au sein des groupes DO et T, les caractéristiques tumorales, thérapeutiques et la survie des 2 groupes.

I.g. La méthodologie d'analyse des résultats et les tests statistiques utilisés

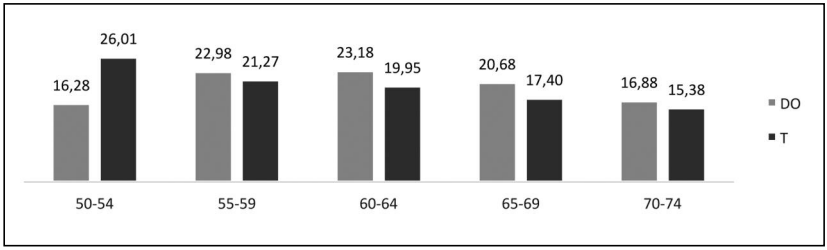
Pour l'ensemble de l'étude, une méthodologie d'automatisation de la structuration des données textuelles a été développée, permettant

d'extraire les caractéristiques tumorales, thérapeutiques et pronostiques des cancers mammaires [6]. Les comparaisons de données quantitatives ont été faites au moyen du test de Welsch ou de Student selon la distribution des variables. Les comparaisons pour les données qualitatives ont été effectuées par le test du chi-2, ou le test exact de Fisher en fonction des conditions de validité de ces tests. Pour tous les tests employés, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

II. RÉSULTATS

La population totale de patientes étudiée était de 2 139 patientes, répartie en 1 001 patientes dans le groupe DO et 1 138 patientes dans le groupe T. La comparaison des âges des patientes est reportée sur la figure 3.

Figure 3 - Répartition par tranches d'âge des patientes des groupes DO et T (pourcentages)



Les caractéristiques tumorales des 2 groupes sont reportées dans le tableau I. Au total, 222 CCIS avec ou sans micro-invasion ont été pris en charge. Dans notre groupe DO, la proportion de CCIS avec ou sans micro-invasion était de 10,99 % (110/1 001) et dans le groupe T de 9,84 % (112/1 138), cette différence n'étant pas significative. Près de 90 % des patientes de notre étude ont donc été traités pour un carcinome invasif.

Le dépistage a permis de diagnostiquer des tumeurs significativement plus petites qu'en l'absence de dépistage. Dans le groupe DO, la proportion de carcinomes T1 était de 62,87 % (*versus* 53,87 % dans le groupe T). Dans le groupe DO, le taux de N0 était de 70,00 % (*versus* 57,18 % dans le groupe T).

Tableau I - Principales caractéristiques tumorales des 1 917 cas de cancer infiltrant analysés

Caractéristiques tumorales	DO	T	p
Taille (médiane)	17 mm	20 mm	< 0,001
Grade (proportion de grade 1, 2, 3)	1 : 35,34 2 : 44,98 3 : 19,83	1 : 27,66 2 : 42,39 3 : 29,95	< 0,001
RE (proportion de positifs)	88,28	84,15	0,020
RP (proportion de positifs)	74,73	67,03	0,001
HER2 (surexpression ou amplification)	8,96	12,81	0,037
N (proportion de N positifs)	30,00	42,82	< 0,001

Les caractéristiques thérapeutiques des 2 groupes sont reportées dans le tableau II. Les traitements conservateurs ont été significativement plus fréquents dans le groupe DO (67,62 %) en comparaison avec le groupe T (48,27 %). Le dépistage a donc permis une réduction de la fréquence des mastectomies de plus de 15 %. La même observation a été faite concernant les curages axillaires. Leur nombre a été diminué d'environ 20 % dans le groupe DO au profit des LSS.

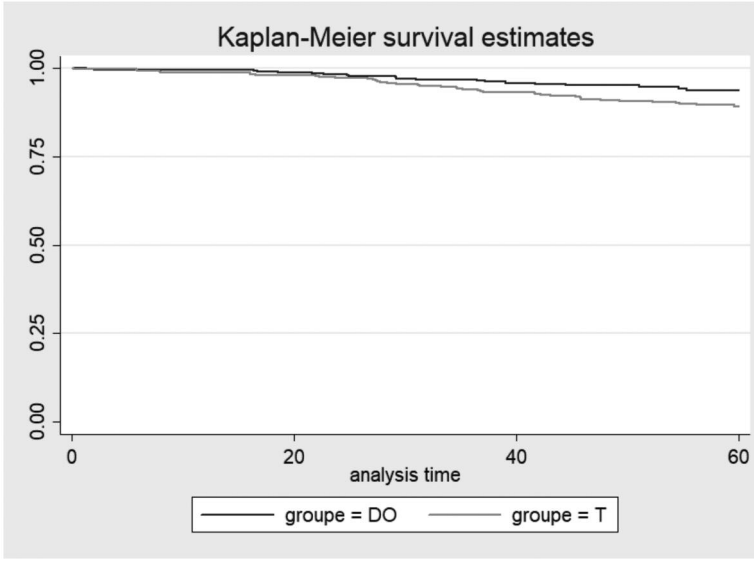
Tableau II - Principales caractéristiques thérapeutiques des 1 917 cas de cancer infiltrant analysés

Thérapeutiques	DO n (%)	T n (%)	p
Tumorectomie *	67,62	48,27	< 0,001
Mastectomie *	32,38	51,73	< 0,001
Lymphadénectomie sélective sentinelle *	51,19	30,35	< 0,001
Curage *	48,81	69,65	< 0,001
Thérapie ciblée	9	12	-
Hormonothérapie	88	84	-

* Lorsque la procédure a été réalisée

Les courbes de survie des 2 groupes sont représentées dans la figure 4.

Figure 4 - Courbe de survie



La survie est significativement meilleure dans le groupe DO par rapport au groupe témoin.
À 5 ans, on observe une survie de 93,8 % dans le groupe DO contre 89,2 % dans le groupe témoin.

III. DISCUSSION

III.a. Comparaison des différentes études portant sur le dépistage des cancers du sein

Notre étude concerne l'impact du dépistage à partir des années 2000, ce qui correspond à « l'ère de la sénologie moderne », incluant la pratique du ganglion sentinelle, les nouveaux facteurs prédictifs et pronostiques et les nouvelles thérapeutiques. De nombreuses études, souvent citées en référence [7], comportent des séries très anciennes, avec des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques tout à fait obsolètes.

D'autres publications, souvent citées par les détracteurs du dépistage, concernent des programmes de dépistage ayant des modalités très différentes du modèle français, avec des âges de participation très variables et des modalités techniques et organisationnelles très diverses, ce qui rend les résultats difficilement comparables [8]. À titre d'exemple, sur les 53 pays ayant mis en place un programme de dépistage des cancers du sein, seuls 3 incluent, comme la France, des femmes âgées de 50 à 74 ans (Israël [9], certaines régions de Suède et une partie des États-Unis [10]). La Hollande a un programme proche du modèle français, invitant les femmes de 50 à 75 ans à participer [11].

Mais d'autres pays commencent le dépistage beaucoup plus tôt, à 35 ans (Saint-Marin), à 40 ans (Tyrol, Grèce, Islande, Slovaquie, certaines régions de Suède ou de Russie, Géorgie) ou à 45 ans (République tchèque, Hongrie, certaines régions d'Italie ou d'Espagne, Portugal, Bosnie-Herzégovine et Bulgarie).

Certains pays arrêtent le dépistage à 55 ans (Bosnie-Herzégovine), à 59 ans (Tyrol), à 60 ans (Malte), à 64 ans (Irlande), à 65 ans (Estonie, Hongrie), à 69 ans (25 pays européens), à 70 ans (une partie de l'Autriche et de la Suède, Suisse, Royaume-Uni, Géorgie et République tchèque), à 75 ans (certaines régions d'Italie) ou bien encore à 80 ans (Monaco). Enfin, certains référentiels américains proposent la poursuite du dépistage au-delà de 74 ans, pour les femmes dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans [12].

De plus, sur le plan de l'imagerie, même si le recours aux 2 incidences mammographiques par sein est admis dans la plupart des pays, avec un intervalle généralement de 2 ans [8], l'échographie ou l'examen clinique sont inconstants. Le recours à une deuxième lecture des mammographies n'est pas systématique et il est donc difficile d'extrapoler les résultats de ces études aux modalités françaises [13].

En ce qui concerne le modèle français de dépistage organisé, peu d'études ont été publiées [14]. Celle réalisée dans la région Poitou-Charentes, ayant inclus 1 891 patientes, n'a concerné que les tests de dépistage réalisés en 2008 et 2009 et manque donc de recul [15]. L'étude portant sur le dépistage en Côte-d'Or a porté sur 1 264 patientes dépistées et 1 552 patientes non dépistées [16]. Dans cette étude, aucune donnée sur la survie à long terme n'a été fournie.

Ainsi, notre étude est à notre connaissance une des seules qui peut être extrapolée aux modalités de dépistage choisies en France, et de façon intéressante, toutes les patientes ont été traitées de manière homogène par la même équipe. De plus, incluant des patientes de 50 à 74 ans pendant 15 ans, elle a permis une évaluation de la survie avec un certain recul. En cela, elle répond à la demande de Santé

Publique France soulignant « qu'il est nécessaire de mettre en place des outils épidémiologiques pour estimer l'efficacité du dépistage en vie réelle et dans le contexte actuel en France » [5].

III.b. Les biais rencontrés dans certaines études

Dans notre étude, de nombreux biais ont pu être évités, la prise en charge ayant été homogène tout au long des inclusions. Toutes les patientes habitaient le Bas-Rhin et ont été opérées par une même équipe avec la même analyse des pièces opératoires en « coupes larges » [17]. Toutes les prises en charge ont été décidées par la même RCP. Par ailleurs, l'existence d'un registre du cancer dans le Bas-Rhin a facilité l'actualisation du statut vital des patientes pour l'étude de la survie. *A contrario*, les grandes études internationales portant sur le dépistage sont parfois difficiles à interpréter, en raison de la difficulté de contrôler, dans des populations de taille importante et avec un recul suffisant, la part de chacun de ces multiples facteurs étant susceptibles d'influer sur les résultats.

Il reste, cependant, dans notre étude un biais que nous n'avons pas pu éviter : il s'agit de la répartition par tranche d'âge. En effet, les patientes du groupe T sont significativement plus jeunes que les patientes du groupe DO (âge moyen et médian du groupe DO : 62 ans, âge moyen et médian du groupe T : 60, 61 et 60 ans, respectivement).

Les taux de participation peuvent aussi impacter les résultats. Après une période d'augmentation constante, on observe, depuis 2013, une diminution dans le Bas-Rhin des taux de participation au dépistage organisé qui n'ont cessé de progresser pour atteindre 60,2 % en 2013, puis de baisser pour atteindre une participation de 51,9 % en 2016 (Figure 2). En Europe, les derniers taux de participation publiés sont très divers, inférieurs à 50 % pour la Flandre [18], 54 % en Allemagne [19], plus de 70 % en Suède [20], 75 % au Royaume-Uni [21], plus de 80 % en Hollande [22] et 84 % en Norvège [23].

III.c. Les caractéristiques tumorales

Au total, moins de 10 % de CCIS avec ou sans micro-invasion ont été diagnostiqués chez les femmes de notre étude. Cette proportion est plus basse que celle qui était attendue. En effet, les CCIS représentaient 15 % des 37 000 cancers du sein détectés via le dépistage, selon la synthèse publiée en octobre 2016 par Santé Publique

France [5]. L'explication de cette différence vient probablement de l'analyse de toutes nos pièces opératoires en coupes larges, ce qui permet d'identifier plus aisément les petits cancers infiltrants occultes, qui peuvent échapper lors d'une analyse microscopique classique.

Le dépistage a permis de diagnostiquer des tumeurs significativement plus petites qu'en l'absence de dépistage. Environ les deux tiers des patientes du groupe DO étaient atteintes d'un carcinome T1, alors que c'était le cas pour seulement la moitié du groupe T. De plus, la taille tumorale des patientes dépistées a eu tendance à diminuer dans le temps. Cette constatation avait également été faite dans une étude portant sur 28 902 patientes ayant eu un cancer infiltrant diagnostiqué entre 2000 et 2010 dans les départements de l'Hérault, de l'Isère et de la Loire-Atlantique [24]. Les auteurs ont montré une diminution linéaire de la taille des tumeurs chez les femmes dépistées de 1,9 % par an ($p < 0,001$).

Dans notre groupe DO, le taux de N0 était de 70,00 % (*versus* 57,18 % dans le groupe T). Nos données sont assez proches de celles de la synthèse publiée en octobre 2016 par Santé Publique France, dans laquelle 77 % des carcinomes infiltrants n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire. Dans une revue de littérature publiée en 2013 portant sur plus de 40 000 patientes [25], Nagtegaal *et al.* ont également montré que les tumeurs dépistées avaient significativement moins de métastases ganglionnaires (26,8 *versus* 46,3 %).

Notre étude a donc montré que le dépistage organisé permettait de diagnostiquer des tumeurs plus petites, avec moins d'atteinte ganglionnaire. Il s'agit d'une donnée ayant une implication pronostique capitale. En effet, une grande étude a été faite aux Pays-Bas portant sur 173 797 patientes ayant un cancer du sein diagnostiqué entre 1999 et 2012, partagées en deux cohortes (1999-2005 avec traitements anciens et 2006-2012 avec traitements plus modernes). De manière intéressante, les auteurs ont pu montrer que la mortalité augmentait en fonction de la taille et de l'atteinte ganglionnaire dans les deux cohortes, et ils ont donc conclu qu'il était utile de dépister des tumeurs mammaires le plus précocement possible, car le stade tumoral continuait d'influencer la survie, y compris depuis l'utilisation des thérapeutiques actuelles [2].

III.d. Les caractéristiques thérapeutiques

Les traitements conservateurs (réalisés dans les deux tiers des cas dans le groupe DO) ont été significativement plus fréquents que dans le groupe T (environ 50 %). Le dépistage a donc permis une réduction

des taux de mastectomie de plus de 15 %. Les données recueillies en Allemagne dans une étude portant sur 362 037 chirurgies mammaires effectuées pour des cancers du sein infiltrants ont montré la même tendance [26]. Depuis l'introduction du dépistage, les chirurgies conservatrices ont augmenté de 63,3 à 69,6 %.

La même observation a été faite dans notre étude concernant les curages axillaires. Leur nombre a été diminué d'environ 20 % dans le groupe DO au profit des LSS.

III.e. Répercussions sur la survie

Combien le dépistage organisé sauve-t-il de vies ? L'évaluation, qui s'appuie souvent sur des essais anciens aux méthodologies contestées, est complexe. Une méta-analyse publiée en 2001 par Gotzsche et Olsen [7] a lancé les polémiques. Les auteurs fondaient leur analyse sur une revue de sept études prospectives randomisées, anciennes, comparant un groupe de femmes dépisté et un groupe témoin sans dépistage, et concluaient à une réduction de risque réel de mortalité inférieur à 4 %. Leur méthodologie a été contestée pour avoir éliminé 5 essais, sur lesquels il existait bien une réduction de mortalité et également en raison de l'ancienneté des données. En février 2014, l'étude canadienne menée sur 90 000 femmes de 40 à 59 ans, suivies pendant 25 ans [27] a relancé la polémique en ne montrant aucune différence significative de mortalité, que les femmes aient eu recours à des mammographies régulières ou non. Le gros écueil de cette publication était l'inclusion de femmes ayant entre 40 et 50 ans, tranche d'âge pour laquelle le bénéfice du dépistage n'est pas établi.

Une synthèse sur les réductions de mortalité a été publiée en 2015 concernant le dépistage proposé à des femmes de 40-70 ans [28]. Après 13 ans de suivi, les 3 méta-analyses d'essais cliniques et la méta-analyse d'études de cohortes ont montré des réductions des taux de mortalité de 18 à 25 %. Une synthèse de l'*International Agency for Research on Cancer* [29] a pris en considération 20 études de cohortes et 20 études cas témoins, concernant des femmes âgées de 50 à 69 ans. La réduction de la mortalité a été de 23 % chez les femmes invitées et de 40 % chez les femmes participantes.

CONCLUSION

La valeur du dépistage organisé a été débattue ces dernières années. Les résultats « grandeur nature » dans notre département sont de nature à encourager le dépistage. La réduction du nombre des grosses tumeurs, de l'atteinte ganglionnaire, des mastectomies et des curages axillaires est un indicateur important. Les patientes qui ne sont pas dans le groupe dépistage ont un risque de décès augmenté de 76 % (HR = 1,76 ; IC 95 % = 1,03-3,00) par rapport au groupe dépistage.

Déclaration publique d'intérêt

Les liens d'intérêt des auteurs peuvent être consultés sur le site Transparence santé :

https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/rechercheBeneficiaires

Bibliographie

[1] InVS. Cancer du sein. Février 2017. *http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein*.

[2] Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ 2015;351:h4901.

[3] den Brok WD, Speers CH, Gondara L, Baxter E, Tyldesley SK, Lohrisch CA. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo *versus* relapsed. Breast Cancer Res Treat 2017;161(3):549-56.

[4] Schaffer P, Gairard B, Guldenfels C, Haehnel P, Dale G, Bellocq JP, *et al*. A decentralized breast cancer screening program in the French department of Bas-Rhin. J Radiol 2000;81(8):845-57.

[5] *http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2015-2016*.

[6] Mikolov T, Chen K, Corrado G, Dean J. Efficient Estimation of Word Representation in Vector Space. Proceedings of Workshop at ICLR. 2013.

[7] Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet 2001;358(9290):1340-2.

[8] Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM, Barbante L, Profeta FV, Fagnano R. Breast Cancer Screening Programmes across the WHO European Region: Differences among Countries Based on National Income Level. Int J Environ Res Public Health 2017;14(4).

[9] *https://www.kreftregisteret.no/en/screening/Breast-Cancer-Screening-Programme/.*

[10] *https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening1?ds=1&s=cancer.*

[11] de Glas NA, de Craen AJ, Bastiaannet E, Op't Land EG, Kiderlen M, van de Water W, *et al.* Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. BMJ 2014; 349:g5410.

[12] Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, *et al.* Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA 2015;314(15):1599-614.

[13] Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, *et al.* Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Eur Radiol 2017;27(7):2737-43.

[14] Ouedraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, Dialla PO, Pornet C, Poillot ML, *et al.* Breast cancer screening in thirteen French departments. Bull Cancer 2015;102(2):126-38.

[15] Ingrand P, Quillet A, Defossez G. Participer à un programme de dépistage organisé du cancer du sein : quel bénéfice pour les patientes atteintes ? Rev Epidemiol Sante Publique 2016; 64(S4):S188.

[16] Lastier D, Salines E, Rogel A. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2010, évolutions depuis 2006. Saint-Maurice. Institut de veille sanitaire ; 2013. 26 p.

[17] Mechine-Neuville A, Chenard MP, Gairard B, Mathelin C, Bellocq JP. Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery. Ann Pathol 2000;20(3):275-9.

[18] Goossens M, Van Hal G, Van der Burg M, Kellen E, Van Herck K, De Greve J, *et al.* Quantifying independent risk factors for failing to rescreen in a breast cancer screening program in Flanders, Belgium. Prev Med 2014;69:280-6.

[19] Malek D, Kaab-Sanyal V. Implementation of the German Mammography Screening Program (German MSP) and First Results for Initial Examinations, 2005-2009. Breast Care (Basel) 2016;11(3):183-7.

[20] Lind H, Svane G, Kemetli L, Tornberg S. Breast Cancer Screening Program in Stockholm County, Sweden - Aspects of Organization and Quality Assurance. Breast Care (Basel) 2010; 5(5):353-7.

[21] Screening and Immunisations team Health and Social Care Information Centre. Breast Screening Programme, England Statistics for 2013-14. Février 2016. Available from: *http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB20018.*

[22] Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Janvier 2014. Available from: *https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201401epopulation_screening_for_breast_cancer_expectations_and_developments_0.pdf.*

[23] Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Cancer 2013;119(17):3106-12.

[24] Molinie F, Delacour-Billon S, Tretarre B, Delafosse P, Seradour B, Colonna M. Breast cancer incidence: Decreasing trend in large tumours in women aged 50-74. J Med Screen 2016; in press.

[25] Nagtegaal ID, Duffy SW. Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. Breast Cancer Res Treat 2013;137(3):653-63.

[26] Stang A, Kaab-Sanyal V, Hense HW, Becker N, Kuss O. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: a nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005-2009. Eur J Epidemiol 2013;28(8): 689-96.

[27] Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348:g366.

[28] Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA 2015;314(15):1615-34.

[29] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, *et al.* Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2015;372(24): 2353-8.

Nouveautés en imagerie de dépistage

S. Molière[1] *, J.-Y. Séror[2], C. Mathelin[3]
(Strasbourg, Paris)

Mots clés : cancer du sein, dépistage, tomosynthèse, échographie 3D, IRM

INTRODUCTION

Premier cancer féminin en France avec 54 000 nouveaux cas et 12 000 décès par an, le cancer du sein fait l'objet d'un dépistage radiologique généralisé dans la plupart des pays occidentaux. Ce dépistage repose actuellement, en France, sur la réalisation d'un examen clinique et d'une mammographie tous les deux ans chez les femmes âgées de 50 à 74 ans.

La mammographie de dépistage est diversement critiquée par ses détracteurs pour les faux positifs qu'elle génère, ses performances plus limitées en cas de densité mammaire élevée, l'utilisation de rayons X.

1. CHRU de Strasbourg - Unité d'imagerie du sein - 1 avenue Molière - 67200 Strasbourg
2. Centre d'imagerie Duroc - 9 ter et 5 boulevard Montparnasse - 75006 Paris
3. CHRU de Strasbourg - Service de chirurgie du sein - 1 avenue Molière - 67200 Strasbourg

* Correspondance : sebastien.moliere@chru-strasbourg.fr

La réponse à ces défis repose sur plusieurs axes, dont une meilleure stratification du risque individuel, la personnalisation des techniques de dépistage et l'innovation technologique.

L'objectif de cet article est de présenter les innovations technologiques récentes en imagerie du sein : tomosynthèse, échographie 3D et IRM, de préciser leurs avantages et leurs limites, les potentialités de chaque modalité envisagée en remplacement ou en complément du dépistage mammographique conventionnel (notamment en fonction du risque individuel de cancer du sein et de la densité mammaire) et de rappeler les recommandations nationales et internationales les plus récentes.

I. TOMOSYNTHÈSE MAMMAIRE

La tomosynthèse, ou mammographie 3D, est une évolution de la mammographie conventionnelle, dans laquelle le tube à rayons X tourne autour du sein comprimé et une série d'images, au lieu d'une seule en mammographie 2D, est acquise pour différentes positions du tube.

I.a. Performances diagnostiques

En obtenant des coupes du sein et non plus une projection unidimensionnelle, cette technique permet de s'affranchir des superpositions glandulaires, facilitant ainsi l'interprétation, et notamment la détection et l'interprétation des distorsions architecturales.

Les études publiées démontrent une augmentation de 30 à 50 % du taux de détection de cancer (en moyenne + 1,25 pour 1 000), avec, parallèlement, une diminution du taux de rappel[1] et une diminution des faux positifs par rapport à la mammographie 2D [1-3] et une diminution du nombre de cancers d'intervalle [4]. Ces gains sont d'autant plus importants chez les femmes jeunes, aux seins denses [5].

1. Le **taux de rappel** est le taux d'examen de seconde intention (par exemple pour un dépistage par mammographie : échographie, clichés complémentaires, cytoponction), notamment utilisé dans les pays ne bénéficiant pas, comme en France, du bilan diagnostique immédiat dans le cadre du dépistage.

I.b. Dosimétrie

Les images mammographiques 2D restant indispensables (comparaison aux images 2D antérieures, comparaison droite/gauche, appréciation rapide des microcalcifications), la plupart des études cliniques combinaient une acquisition 2D et une acquisition 3D, la dose reçue étant alors proche du double de celle d'une mammographie 2D [6]. Or, les systèmes les plus récents proposent la reconstruction d'une image 2D à partir des données acquises en tomosynthèse (image 2D « synthétique »), permettant une épargne substantielle de dose sans perte diagnostique [7].

I.c. Les recommandations

Les recommandations institutionnelles sont habituellement limitées aux données issues des rares études randomisées, dont le critère de jugement est la mortalité par cancer du sein. Aux États-Unis, l'*American College of Radiology* et le *National Comprehensive Cancer Network* ont validé la tomosynthèse comme alternative à la mammographie conventionnelle dans le cadre du dépistage, alors que l'*U.S. Preventive Services Task Force* ne la recommande pas [8].

En Europe, l'utilisation de la tomosynthèse en dépistage reste limitée aux études cliniques, après avis favorable de comités d'éthique [9]. En France, à l'heure actuelle, la mammographie conventionnelle reste le seul examen recommandé dans le cadre du dépistage organisé. Une des limites de la diffusion de la tomosynthèse est la difficulté d'un contrôle dosimétrique satisfaisant, compte tenu de l'hétérogénéité de conception des appareils mis sur le marché [10].

À ce jour, la tomosynthèse, idéalement avec reconstruction de mammographies 2D « synthétiques », est principalement utilisée en bilan diagnostique, mais pourrait être utilisée dans le cadre du dépistage individuel, notamment pour les seins denses. Il n'y a actuellement pas de cotation CPAM spécifique.

II. ÉCHOGRAPHIE MAMMAIRE

II.a. Apport de l'échographie en dépistage

La densité mammaire représente la proportion de tissu fibroglandulaire par rapport au tissu graisseux. Elle est évaluée semi-quantativement sur les mammographies, selon 4 catégories BiRADS – de A (sein complètement graisseux) à D (sein extrêmement dense).

Le dépistage mammographique des seins denses (BiRADS C et D) est moins performant que celui des seins graisseux : la sensibilité de la mammographie y est réduite, parfois inférieure à 50 %, avec comme conséquence une augmentation du taux de cancer d'intervalle d'un facteur 6 à 9 [11, 12]. Dans cette situation, l'ajout d'une échographie lors du dépistage permet d'augmenter le taux de détection des cancers jusqu'à 4,2 par 1 000 femmes dépistées [13], tout en détectant plus de cancers invasifs à un stade précoce (sans envahissement ganglionnaire).

En revoyant les mammographies de 335 cancers détectés uniquement par échographie, Bae *et al.* [14] montraient que 263 (78 %) étaient cachés par le tissu fibroglandulaire dense, 63 (19 %) résultaient d'une erreur d'interprétation, et 9 (3 %) n'étaient pas inclus dans le champ d'exploration de la mammographie, du fait d'une localisation ou d'un positionnement difficile.

II.b. Performances respectives de la tomosynthèse et de l'échographie

Une étude multicentrique italienne [15] a comparé l'apport respectif de l'échographie et de la tomosynthèse chez des femmes aux seins denses à mammographie normale : dans cette étude, l'échographie détectait plus de cancers du sein supplémentaires que la tomosynthèse (+ 7,1/1 000 *versus* 4/1 000), avec un taux de rappel similaire.

II.c. Échographie 3D

L'échographie 3D automatisée (*Automated whole-Breast UltraSound*, ABUS) est une technique qui permet d'automatiser et de standardiser la réalisation de l'examen, soit par un bras robotisé permettant d'explorer l'ensemble de l'aire mammaire, soit par un transducteur à large champ. Elle permet l'acquisition de l'ensemble du volume

mammaire pour une analyse dans les 3 plans de l'espace (notamment le plan coronal qui est inaccessible en échographie 2D).

À la différence de l'échographie conventionnelle, pour laquelle acquisition et interprétation des images se font au même moment et sont donc opérateur-dépendant, l'échographie 3D permet une interprétation des images après acquisition, rendant possible une seconde lecture.

Par rapport à la mammographie, les études publiées démontrent une augmentation du taux de détection de cancer par l'échographie 3D, entre 1,9 et 7,6 cancers supplémentaires pour 1 000 examens [16-18].

Les performances de l'échographie 3D rejoignent celles de l'échographie 2D en ce qu'elle détecte plus de cancer invasifs, à des stades plus précoces, sans envahissement ganglionnaire, pour des taux de rappel et de faux positif similaires [19]. Par la possibilité d'obtenir des reconstructions coronales, l'échographie 3D est plus performante que son homologue 2D pour détecter les distorsions architecturales.

II.d. Limites

L'inconvénient majeur de l'échographie (2D ou 3D), en ajout à la mammographie de dépistage, est la majoration du taux de rappel et de biopsie, ainsi que la diminution de la valeur prédictive positive de la biopsie [20]. Ces taux dépendent néanmoins largement de l'existence d'examens antérieurs pour comparaison (la comparaison entre deux examens étant favorisée par l'échographie 3D) et de l'expérience du lecteur.

Une autre limite pratique est la durée de l'examen : si l'échographie 3D automatisée permet une acquisition des images plus rapide, potentiellement par le personnel paramédical, l'interprétation de l'examen est en revanche plus longue (en moyenne 9 minutes [21]) du fait d'un nombre important d'images.

II.e. Les recommandations

L'information donnée aux femmes ayant une densité mammaire élevée, portant sur les limites de la mammographie et l'intérêt des modalités de dépistage supplémentaires (dont l'échographie), est désormais inscrite dans la législation américaine. En France, les recommandations valident l'intérêt de l'échographie en complément de la mammographie lorsque l'interprétation de celle-ci est rendue difficile par une densité mammaire élevée (BiRADS C ou D) [22].

En ce qui concerne l'échographie 3D, du fait du nombre relativement faible d'études cliniques, sa place dans le dépistage ne fait pas, à ce jour, l'objet de recommandations spécifiques.

III. IRM MAMMAIRE

III.a. Rationnel

L'effet du dépistage mammographique sur la mortalité par cancer du sein est médié par la taille tumorale : le dépistage tend à détecter des tumeurs non palpables, plus petites. Or, les caractéristiques biologiques de la tumeur, le profil moléculaire ont récemment émergé comme un facteur pronostique majeur [23].

La sémiologie radiographique traditionnelle (distorsion architecturale, spicules) traduit la stroma-réaction, ce qui est le propre des cancers à croissance lente, alors que les tumeurs biologiquement agressives peuvent prendre en radiographie l'apparence de lésions bénignes, rondes ou ovalaires (kyste ou fibroadénomes). À l'inverse, la sémiologie de l'IRM mammaire est basée sur la vascularisation tumorale, ce qui fait de l'IRM un biomarqueur de l'activité et de l'agressivité tumorale : l'IRM va détecter d'autant plus facilement les tumeurs qu'elles sont richement cellulaires, vascularisées, à croissance rapide, et donc cliniquement pertinentes. L'IRM a donc été proposée par certains auteurs comme examen pertinent du dépistage du cancer du sein permettant de détecter plus de petits cancers agressifs [28]

III.b. Performances diagnostiques

La sensibilité de l'IRM pour la détection du cancer du sein chez des femmes à risque élevé est de l'ordre de 90 % [24, 25], nettement plus élevée que celle de la mammographie, notamment pour les femmes non ménopausées et pour les femmes mutées BRCA 1 [26].

La spécificité de l'IRM est, par contre, inférieure à celle de la mammographie, surtout au premier tour de dépistage, mais elle augmente aux tours ultérieurs [24]. Le taux de faux positifs en IRM est 2 à 3 fois plus élevé qu'en mammographie [24-26].

Concernant les lésions *in situ*, les microcalcifications ne sont pas détectables par l'IRM, mais l'IRM détecte également des cancers *in*

situ qui ne sont pas visibles sur le bilan conventionnel, d'autant plus que le grade nucléaire est élevé ou qu'il existe une composante micro-invasive, ce qui est cliniquement pertinent [27].

III.c. Protocole IRM court

La disponibilité de l'IRM mammaire en France reste faible, alors qu'elle voit ses indications potentielles s'élargir. En diagnostic notamment, un des défis est de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique par des délais de rendez-vous trop longs. L'objectif d'un protocole court est de favoriser l'accès à l'IRM pour éventuellement la proposer, en dépistage, à une population plus large (risque intermédiaire, seins denses).

Un protocole court inclut au minium deux séquences en pondération T1, avant et après injection, pour une durée d'examen de 3 minutes [28], *versus* 20 à 30 minutes pour un examen conventionnnel. La séquence injectée soustraite est reconstruite en projection d'intensité maximale, permettant une interprétation accélérée. La sensibilité du protocole court est similaire à celle du protocole normal, de 86 à 100 % [29, 30]. Dans l'étude de Mango [30], parmi 100 cancers, 8 n'étaient pas détectés par le protocole court : 5 lésions *in situ* (taille moyenne : 1,6 cm), 2 cancers canalaires invasifs infracentimétriques et 1 cancer lobulaire invasif de 1,2 cm.

III.d. Déposition de gadolinium dans les noyaux gris centraux

L'utilisation répétée d'agents de contraste gadolinés est associée au dépôt de gadolinium dans certaines structures cérébrales, alors même que la fonction rénale est normale [31]. Ceci est d'autant plus vrai que sont utilisés certains types de contraste : les agents dits « linéaires » sont moins stables que les agents dits « cycliques », conduisant à favoriser ces derniers. Toutefois, les effets cliniques potentiels de ces dépôts intracérébraux ne sont pas connus. La balance bénéfice/risque reste largement en faveur du dépistage par IRM chez les femmes à très haut risque de cancer du sein.

III.e. Les recommandations

Chez les femmes ayant une prédisposition génétique au cancer du sein (mutation délétère BRCA 1 ou 2), est recommandée par l'Institut national du cancer (INCa) la réalisation annuelle d'une IRM mammaire, couplée à un examen clinique et une mammographie (une seule incidence oblique), de 30 à 65 ans [32].

Ce dépistage par IRM est également applicable aux autres femmes à très haut risque de cancer sein (antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans, mutation délétère d'un autre gène de prédisposition).

Le dépistage par IRM doit répondre à un cahier des charges technique : utilisation d'une antenne IRM dédiée, dans un centre de référence pouvant effectuer des biopsies sous IRM.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de recommandation portant sur l'IRM dans le dépistage généralisé ou pour les seins denses.

CONCLUSION

Le dépistage généralisé du cancer du sein est évalué à plusieurs niveaux : la capacité à détecter les cancers, le risque d'induire des examens supplémentaires (invasifs ou non), la pertinence clinique des cancers détectés et, enfin, la diminution de la mortalité par cancer du sein.

Certaines innovations technologiques, comme la tomosynthèse (proposée par certains comme la mammographie du futur), bénéficient déjà d'une diffusion importante, alors que d'autres (comme l'échographie 3D) encore peu utilisées, sont prometteuses. Les nouvelles techniques apportent des réponses à la plupart des défis du dépistage, en améliorant les performances diagnostiques de l'examen. Toutefois, en l'absence de données actuelles de leur effet sur la mortalité par cancer du sein, rares sont les recommandations nationales ou internationales qui intègrent au dépistage ces techniques alternatives, en dehors du cas particulier du dépistage des femmes à très haut risque de cancer du sein.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent uniquement des invitations à des congrès médicaux nationaux et internationaux, dont la liste figure sur le site internet *transparence.sante.gouv.fr*.

Bibliographie

[1] 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;14(7):583-9.

[2] 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;267(1):47-56.

[3] Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, *et al.* Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA 2014;311(24):2499-507.

[4] 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;2(6):737-43.

[5] McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, *et al.* Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. J Natl Cancer Inst 2014; 106(11).

[6] Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. Breast Edinb Scotl 2015;24(2):93-9.

[7] Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jebsen IN, Krager M, Haakenaasen U, *et al.* Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. Radiology 2014;271(3):655-63.

[8] Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016;164(4):279-96.

[9] European Commission Initiative on Breast Cancer. Recommendations from European Breast Guidelines (Internet]. Disponible sur: *http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations*

[10] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. La tomosynthèse : rapport d'étude bibliographique [Internet]. Disponible sur : *http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Rapport-IRSN-PRP-HOM-2015-00008-Tomosynthese.aspx#.Wdqgc 4ZpFeU*

[11] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, *et al.* Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92(13): 1081-7.

[12] Wanders JOP, Holland K, Veldhuis WB, Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PHM, *et al.* Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. Breast Cancer Res Treat 2017;162(1):95-103.

[13] Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, *et al.* Combined Screening with Ultrasound and Mammography Compared to Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer: Results of the First-Year Screen in ACRIN 6666. JAMA J Am Med Assoc 2008;299(18):2151-63.

[14] Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, *et al.* Breast Cancer Detected with Screening US: Reasons for Nondetection at Mammography. Radiology 2013;270(2):369-77.

[15] Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, *et al.* Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. J Clin Oncol 2016;34(16): 1882-8.

[16] Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. Clin Imaging 2013; 37(3):480-6.

[17] Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, *et al.* Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. Radiology 2015;274(3):663-73.

[18] Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. Eur J Radiol 2016;85(9):1554-63.

[19] Vourtsis A, Kachulis A. The performance of 3D ABUS *versus* HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women. Eur Radiol 2017.

[20] Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet] 2016;108(4).

[21] Skaane P, Gullien R, Eben EB, Sandhaug M, Schulz-Wendtland R, Stoeblen F. Interpretation of automated breast ultrasound (ABUS) with and without knowledge of mammography: a reader performance study. Acta Radiol Stockh Swed 1987 2015;56(4):404-12.

[22] Haute Autorité de santé. Dépistage et prévention du cancer du sein : actualisation 2014 [Internet]. Disponible sur : *https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein*

[23] Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. N Engl J Med 2016;375(15):1438-47.

[24] Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, *et al.* Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol 2015;33(10):1128-35.

[25] Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, *et al.* Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. Invest Radiol 2011;46(2):94-105.

[26] Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, *et al.* Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet Lond Engl 2005;365(9473):1769-78.

[27] Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, Triunfo F, Filice S, Vallone P, *et al.* Added Value of Breast MRI for Preoperative Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ: Diagnostic Performance on 362 Patients. Clin Breast Cancer 2017;17(3):e127-34.

[28] Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers R-D, Bieling HB. Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-Intensity Projection - A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. J Clin Oncol 2014;32(22):2304-10.

[29] Grimm LJ, Soo MS, Yoon S, Kim C, Ghate SV, Johnson KS. Abbreviated screening protocol for breast MRI: a feasibility study. Acad Radiol 2015;22(9):1157-62.

[30] Mango VL, Morris EA, David Dershaw D, Abramson A, Fry C, Moskowitz CS, *et al.* Abbreviated protocol for breast MRI: are multiple sequences needed for cancer detection? Eur J Radiol 2015;84(1):65-70.

[31] Stojanov D, Aracki-Trenkic A, Benedeto-Stojanov D. Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents-current status. Neuroradiology 2016;58(5):433-41.

[32] Institut National du Cancer. Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque [Internet]. Disponible sur: *http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque.*

Les nouvelles techniques de détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein

A. Rousselin[1], Y. Joueidi[1], M. Pinsard[1], K. Nyangoh Timoh[1], H. Sardain[1,2], F. Foucher[1,2], J. Levêque[1,2,3], V. Lavoué[1,2,3] *
(Rennes)

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer féminin dans le monde. La prise en charge d'un cancer du sein nécessite l'évaluation de l'envahissement tumoral du creux axillaire. Le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) du cancer du sein a émergé au début des années 1990, il apporte l'information sur l'envahissement axillaire, tout en évitant la morbidité du curage classique. Le gold standard actuel est une technique combinant la colorimétrie et un marqueur radio-isotopique. Cette technique permet un taux satisfaisant de détection (> 95 %) et un taux de faux négatif (FN) faible (espéré à moins de 5 %, mais en réalité entre 5 et 10 %). Depuis quelques années, se développent de nouvelles techniques de détection du GS : particules magnétiques, vert d'indocyanine. L'utilisation du fer supermagnétique ou du vert d'indocyanine, en association avec un deuxième outil de détection, autorise des taux de détection du GS et de FN comparables, voire supérieurs pour le vert d'indocyanine, à la technique standard associant le bleu patenté et le radio-isotope. Ces deux nouveaux modes de détection du GS autorisent de

1. CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie
16 boulevard de Bulgarie - 35002 Rennes
2. Centre régional universitaire de sénologie - CRLCC Eugène Marquis
Avenue de la Bataille Flandres Dunkerque - 35000 Rennes
3. Unité INSERM U1242 - *Chemistry, Oncogenesis, Stress and Signaling* - Rennes

* Correspondance : vincent.lavoue@chu-rennes.fr

s'affranchir soit de l'utilisation du bleu patenté et de son risque allergique, soit de la radioactivité et de sa lourdeur organisationnelle (nécessité d'un service de médecine nucléaire). Le remplacement du gold standard de la double détection colorimétrique et radio-isotopique par l'un ou l'autre de ces nouveaux outils semble probable, mais nécessite encore de nouvelles évaluations prospectives.

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, vert d'indocyanine, fer magnétique, isotope, bleu patenté, POCI

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde [1]. Selon l'Institut national du cancer (INCa) en 2015, le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes d'incidence (54 000 nouveaux cas référencés en France) et de mortalité (responsable de 12 000 décès). La prise en charge d'un cancer du sein nécessite l'évaluation de l'envahissement tumoral du creux axillaire. Cet envahissement axillaire représente l'un des critères pronostiques et guide, avec les caractéristiques de la tumeur primitive, la mise en place du traitement adjuvant [2]. Le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) du cancer du sein a émergé au début des années 1990, emportant en moyenne 2 ganglions [3], il apporte l'information sur l'envahissement axillaire, tout en évitant la morbidité du curage classique, représentée par le lymphœdème, la perte de mobilité, la perte de sensibilité du bras et aussi une diminution de la qualité de vie [4-6]. La technique du GS s'est rapidement répandue dans le monde et s'est imposée, aujourd'hui, comme un gold standard de l'évaluation du creux axillaire dans le cancer du sein [7-9]. Le prélèvement du GS permet ainsi d'éviter un curage axillaire complet dans environ 70 % des cas de cancer du sein de moins de 2 cm. L'économie du curage axillaire s'accroît encore actuellement depuis les résultats de l'essai de l'ACOZOG Z0011 ne montrant pas de bénéfice en termes de survie sans récidive et globale du cancer du sein pour les tumeurs de bon pronostic ayant un envahissement du GS et pour lequel le curage complémentaire a été omis [10].

La détection du GS associe une méthode isotopique (radio-isotope) et colorimétrique (bleu patenté). Cette double détection

recommandée par les sociétés savantes permet un taux d'identification de 96 % et un taux de faux négatif (FN) entre 8 et 9 % en moyenne [11]. Le taux d'identification et le taux de FN sont les 2 critères de jugement pour la technique du GS. Cette double détection présente des contraintes et des problèmes d'accessibilité pour certaines équipes médicales (accès à un service d'imagerie nucléaire). Ainsi, de nouvelles méthodes de détection, comme l'utilisation du vert d'indocyanine ou encore du fer magnétique, émergent pour pallier ces contraintes. Ces nouvelles techniques peuvent être associées ou non à la technique colorimétrique ou radio-isotopique [12].

L'objectif de cette synthèse est de présenter les différentes techniques disponibles de détection du GS dans le cancer du sein avec leurs avantages et inconvénients.

I. TECHNIQUE DE RÉFÉRENCE DE DÉTECTION DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN

Le taux de détection du GS est lié à la technique d'identification de ce GS. Actuellement, les recommandations sont l'utilisation d'une méthode combinée de détection : colorimétrique et isotopique. Cependant, la technique n'est pas standardisée en ce qui concerne le site d'injection (intra-tumoral, péri-tumoral, sous-cutané en regard de la tumeur ou péri-aréolaire), le volume d'injection et le choix du radio-colloïde utilisé (le diamètre du colloïde conditionne sa rapidité de diffusion dans les lymphatiques et, de manière liée, le volume injecté nécessaire sous pression ou non pour obtenir un bon taux de détection) [13]. Néanmoins, le point d'injection du colorant est habituellement effectué en péri-aréolaire bien que certaines équipes continuent d'effectuer une injection en péri-tumorale. La voie péri-aréolaire est une voie facile d'utilisation et reproductible, ce qui participe à sa diffusion, d'autant que les services de médecine nucléaire ne sont pas toujours organisés pour permettre une injection sous échographie avec un radiologue pour les lésions non palpables, même si cette organisation reste possible [14]. Le taux de détection est identique entre ces deux techniques (> 99 %) sans modification significative du nombre de FN en fonction du point d'injection [15]. Une revue de la littérature récente rapporte une concordance du drainage lymphatique axillaire assez élevé et acceptable chez les patients atteints de cancer du sein, entre la répartition superficielle et

profonde des GS. Cependant, les deux techniques d'injection peuvent se compléter mutuellement et la technique combinée d'injection superficielle/profonde semble avoir plus de succès cliniquement et peut diminuer le taux de faux négatif global, avec un taux de détection de 97,2 % (96-98 %) et un taux de FN de 6,5 % (3,4-11,9 %) [16]. En pratique courante, la voie péri-aréolaire est la plus largement diffusée car facilement reproductible et préconisée selon les recommandations pour la pratique clinique (RPC) de Saint-Paul-de-Vence de 2009, sauf en cas de sein déjà opéré pour lequel il est recommandé une injection en péri-cavitaire [17, 18].

Par ailleurs, d'autres paramètres influent négativement sur le taux d'identification : indice de masse corporelle (IMC) > 30, une tumeur ailleurs que dans le quadrant supéro-externe et la non-visualisation d'un GS à la lymphoscintigraphie [19]. Ces paramètres ne sont pas modifiables.

Quant au taux de FN, celui-ci doit être idéalement le plus proche possible de 0. Cependant dans les séries prospectives multicentriques, il reste élevé entre 5 et 10 % [11, 13, 19, 20]. Les paramètres modifiables qui permettent de réduire le taux de FN sont l'utilisation d'une technique combinée colorimétrique et isotopique [21] (Tableau I), le diagnostic préopératoire de cancer infiltrant [13], le prélèvement de plus de un GS [13, 19] et, enfin, l'expérience du chirurgien ou plus exactement de l'équipe (médecin nucléaire, chirurgien, anatomo-pathologiste) pratiquant la technique [13, 19]. L'expérience du chirurgien (notamment le nombre de procédures par mois) influe sur le taux de détection et le taux de FN [22, 23], et introduit la notion de courbe d'apprentissage pour répondre au gage de qualité nécessaire à la pratique du GS.

En France (et en Europe), en pratique clinique et dans les études, le colorant injecté est essentiellement le bleu patent dans un volume de 2 ml. De même, le radio-colloïde utilisé est majoritairement du sulfure de rhénium de diamètre 100 nm (Nanocis®) à une dose de 30 à 40 MBq répartie dans 2 à 4 seringues de 0,5 ml (19, 24). Cette technique combinée colorimétrique et isotopique permet de réduire par quatre le nombre de FN [21-25] et d'avoir un meilleur taux de détection entre 86-100 % [20, 26-28] et est celle recommandée actuellement par la plupart des sociétés savantes.

Tableau I - Détection du ganglion sentinelle par bleu patenté et/ou isotope radioactif

Auteurs	Nombre de patientes	Taux de détection	Taux de faux négatifs
Radio-isotope seul			
Krag *et al.,* 1993 [27]	70	71 %	0 %
Veronesi *et al.,* 1997 [7]	163	98 %	4,7 %
Krag *et al.,* 1998 [8]	443	93 %	11,4 %
Borgstein *et al.,* 1998 [29]	130	94 %	2 %
Veronesi *et al.,* 1999 [30]	376	98,7 %	6,7 %
Bleu seul			
Giuliano *et al.,* 1994 [31]	174	66 %	11,9 %
Bleu + radio-isotope			
Albertini *et al.,* 1996 [32]	62	92 %	0 %
Barnwell *et al.,* 1998 [33]	42	90 %	0 %
Hill *et al.,* 1999 [34]	500	92 %	10,4 %
Bass *et al.,* 1999 [35]	700	95 %	0,83 %
Cody *et al.,* 2001 [36]	966	95 %	2,3 %
Almanac study, 2006 [19]	836	96 %	4 %
Amaros study, 2010 [37]	1953	97 %	6,7 %

II. INCONVÉNIENTS ET AVANTAGES DE L'UTILISATION DU BLEU PATENTÉ ET DE LA MÉTHODE ISOTOPIQUE DANS LA DÉTECTION DU GS

Le principal inconvénient du bleu patenté est l'impossibilité, s'il est utilisé seul, de visualiser le GS en préopératoire pour guider le site de l'incision cutanée. Les principaux effets secondaires du bleu patenté sont le risque de réaction allergique pouvant se manifester par une éruption cutanée (rush, urticaire, prurit) et exceptionnellement un choc anaphylactique au bloc opératoire. Selon les études, le taux de réaction allergique au bleu patent est de l'ordre de 0-1,1 % [24, 38, 39]. Selon Brenet *et al.,* le pourcentage d'incidence moyen d'allergie serait de 0,34 %, soit 10 à 20 fois plus fréquent que l'allergie au latex ou à des antibiotiques observés en peropératoire [40]. Les autres inconvénients rapportés pour le bleu patenté sont infectieux et dermatologiques : la nécrose cutanée après injection de bleu, ou des infections à mycoplasme ayant nécessité une reprise chirurgicale ont été décrites [41].

En revanche, le colorant ne gêne pas l'interprétation histologique des ganglions, que cela soit en extemporané ou après fixation dans le

formol [42]. Le coût de ce colorant reste accessible : de l'ordre de 5 € pour une injection.

L'utilisation d'un isotope radioactif impose un certain nombre de contraintes. Elle implique une infrastructure médicale importante : service de médecine nucléaire disponible et appareil de lymphoscintigraphie, coordination pluridisciplinaire entre les différents médecins intervenants (scintigraphistes, chirurgiens), de même qu'une organisation temporelle importante : disponibilité du produit qui a une demie vie courte (l'isotope parent 99 est fabriqué dans quelques réacteurs), injection la veille ou le matin de l'intervention, compte tenu de la taille du nanocolloïde qui migre plus lentement dans les canaux lymphatiques que le bleu patenté, ce qui rend compte d'un alourdissement du circuit préopératoire, qui peut être un facteur limitant pour la chirurgie ambulatoire. L'absence de service de médecine nucléaire peut être un frein à la chirurgie du sein, car non accessible à tous les centres hospitaliers. L'utilisation de ce marqueur représente un coût financier de l'ordre de 340 € (imagerie et son interprétation) [43] et expose le patient, son entourage et l'équipe médicale à une irradiation. Elle exige un parcours différencié pour traiter ces déchets radioactifs.

III. PLACE DE LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE PRÉOPÉRATOIRE

Les recommandations internationales conseillent d'effectuer une lymphoscintigraphie préopératoire pour prédire le succès de la procédure, déterminer le nombre de GS et leur localisation, aider le chirurgien [44]. Cependant, la littérature est plus mitigée concernant le bénéfice apporté par cet examen. McMasters et Goyal concluent que la lymphoscintigraphie préopératoire n'est pas un examen médicalement justifié s'il est effectué de manière systématique. Dans leur étude respective, ils retrouvaient un taux de détection plus important chez les patients ayant bénéficié d'une scintigraphie préopératoire sans réelle modification du taux de FN et du nombre de ganglions prélevés [19, 25, 45]. Selon Goyal *et al.*, la scintigraphie permet de raccourcir la période d'apprentissage du chirurgien et serait plus utile chez les patientes à risque d'échec du GS (obésité) [19]. La lymphoscintigraphie préopératoire reste un examen actuellement discuté dans certains pays (États-Unis), sans réel bénéfice démontré, et qui alourdit la prise en charge des patients [45-47].

Pour éviter cette lymphoscintigraphie préopératoire, certaines équipes ont développé un radio-imageur portable pour une détection per-opératoire : le *Per-Operative Compact Imager* (POCI) qui permet de réaliser une imagerie lymphoscintigraphique [48]. Les premiers résultats de l'étude tendent à démontrer que les performances de la gamma caméra portable ne semblent pas inférieures à la scintigraphie traditionnelle [49]. La sensibilité préopératoire de détection de GS au niveau axillaire était de 81 % (IC 95 % = 76,5 % à 85,5 %) pour la scintigraphie traditionnelle contre 88 % (IC 95 % = 84 % à 92 %) pour l'imagerie compacte. Le taux de réussite était de 96 % pour la scintigraphie traditionnelle *versus* 95 % pour le POCI. Le nombre moyen de GS radioactifs identifiés avec la lymphoscintigraphie était de 1,7 (0-6) contre 1,9 (0-5) avec le POCI utilisé la veille de l'intervention, et 1,6 (0-4) avec le POCI manipulé par le chirurgien avant l'incision. Le principal biais est que plus de 90 % des détections des GS a été effectué par le même opérateur avec POCI. Le système POCI nécessite d'être évalué dans une étude prospective multicentrique mais confirme les efforts faits pour pouvoir s'affranchir de la lymphoscintigraphie préopératoire afin de fluidifier la prise en charge des patientes.

IV. LES NOUVELLES TECHNIQUES DE DÉTECTION DU GS

De nouvelles technologies se développent pour détecter le GS, celles-ci peuvent être utilisées isolément ou en association avec le radio-isotope ou le bleu patenté. Cette diversité d'utilisation des nouvelles techniques, soit en association soit isolément, peut rendre difficile leur évaluation en termes de taux d'identification du GS et de taux de faux négatifs.

IV.a. Le fer magnétique

IV.a.1. Technique

La technique à base de fer magnétique remonte à 2013 et sa diffusion reste encore limitée. Cette technique utilise des nanoparticules (taille 60 nm) d'oxyde de fer super magnétique (SPIO) pour identifier

le GS. En per-opératoire, le traceur magnétique est repéré par une sonde d'identification spécifique qui crée un champ magnétique externe : un magnétomètre. L'injection du SPIO se fait en per-opératoire avec une migration en 20-25 minutes dans les vaisseaux lymphatiques vers le GS [50, 51]. Le traceur magnétique a également une coloration brune et peut apporter une aide visuelle à la détection du GS [52].

IV.a.2. Taux de détection et de FN

Dix études ont été identifiées concernant l'évaluation du fer magnétique dans la détection du GS dans le cancer du sein (Tableau II). Les effectifs oscillent entre 10 et 193 patientes.

Tableau II - Résultats des études sur la détection du GS par le fer supermagnétique

Auteurs	Nombres de patients	Profil de l'étude STD/MG	Taux de détection (%)			Taux de faux négatif (%)	
			Total	STD	MG	STD	MG
Shiozawa *et al.* (2013) [53]	30	Bleu/MG	90	80	77	17	14
Thill *et al.* (2014) [50]	150	T99/MG	98,7	97,3	98	9	4
Houpeau *et al.* (2016) [55]	108	Bleu-T99/MG	98,1	95,4	97,2	11	2
Douek *et al.* (2014) [56]	160	Bleu-T99/MG	98,1	95	94,4	22	22
Karakatsanis *et al.* (2016) [57]	206	Bleu-T99/MG	99,5	97,1	97,6	7	9
Rubio *et al.* (2015) [51]	120	T99/MG	98,3	94,2	96,7	6	3
Pinero-Madrona *et al.* (2015) [58]	181	Bleu-T99/MG	98,3	97,8	97,2	12	9
Barranger *et al.* (2014) [59]	10	T99/MG	100	100	82,3	0	33
Ahmed *et al.* (2015) [60]	32	Bleu-T99/MG	99,3	96,9	84,8	20	0
Ghilli *et al.* (2017) [61]	193	T99/MG	100	99,0	98,0	6	5

STD : standard, MG : magnétique, NP : non précisé, STD : standard, MG : magnétique

Parmi ces 10 études, une a comparé le SPIO au bleu seul, 4 au radio-isotope seul et 5 à la technique combinée bleu + radio-isotope (Tableau II). Le taux de détection du GS par la technique utilisant le SPIO seul varie entre 77 % et 98 % et est toujours légèrement inférieur au taux de détection obtenu par la technique de référence, associant la détection colorimétrique et radio-isotopique. Le taux de FN est estimé entre 0 et 17 % pour le SPIO seul, mais le taux de FN n'est précisé que dans une seule étude pour laquelle le curage axillaire complémentaire a été systématique [53] (*cf. infra*). L'étude européenne prospective multicentrique réalisée en 2014 a mis en évidence des résultats

prometteurs sur cette nouvelle détection, si elle est combinée à une deuxième technique de détection (qui était dans cette étude colorimétrique) [50]. Le taux de détection des GS était de 91,8 % (267/291 ; IC 95 % = 88,2 % à 94,5 %) pour les radioactifs, contre 97,3 % (283/291 ; IC 95 % = 94,9 % à 98,7 %) pour les SPIO marqués. Thill *et al.* ont retrouvé en moyenne 1,8 [1-9] GS radioactifs identifiés contre 1,9 [1-9] GS magnétiques. Le nombre de GS enlevés est le même en comparaison aux isotopes, ce qui est en faveur d'une lymphophilie correcte et sans excès du marqueur SPIO [54, 55].

IV.a.3. Biais des études publiées

L'évaluation d'une nouvelle technique de détection du GS pose des difficultés méthodologiques devant rendre prudent quant aux résultats des études publiées. Tout d'abord, les études publiées comparent la nouvelle technique à une technique standard chez la même patiente. Ainsi, les auteurs comparent le taux de détection avec le fer supermagnétique *versus* la technique standard associant par exemple bleu patenté et radio-isotopique, puis les calculs sont réalisés pour faire le taux de détection par technique. Ceci induit un biais méthodologique important, car cela revient à réaliser une triple détection chez la même patiente, les techniques se sensibilisant probablement l'une l'autre pour la détection du GS, rendant difficile l'extrapolation si la nouvelle technique est réellement utilisée seule. L'analyse statistique utilisée par Teshome *et al.* suppose que les deux techniques de détection de GS sont indépendantes l'une de l'autre, ce qui n'est pas le cas lorsque les techniques sont utilisées de manière synchrone sur les mêmes patientes [62, 63]. Les auteurs ont déclaré que tous les essais utilisaient la même méthode d'identification. L'approche optimale consiste à utiliser la technique magnétique pour démontrer qu'elle fonctionne, puis utiliser la sonde gamma pour vérifier si des ganglions ont été manqués. Cette approche a été utilisée dans seulement trois des études [51, 56, 58]. Les quatre autres études [50, 55, 57, 61] ont utilisé le magnétomètre simultanément avec la technique standard. De même, le calcul du taux de faux négatif est relativement artificiel, car quasiment aucune étude (exceptée une [53]) ne réalise de curage axillaire complémentaire systématique suite au prélèvement du GS, comme dans les études princeps de développement du GS. Les taux de FN indiqués dans ces études ne sont que des extrapolations, des calculs réalisés à partir du taux de GS envahi retrouvé par les 2 ou 3 techniques de détection du GS réalisées, chaque technique prise isolément faisant un peu moins bien que la somme des techniques. Cet écueil d'absence de curage complémentaire pour le développement

d'une nouvelle technique de GS pourra difficilement être soldé, car il paraît éthiquement peu recevable en 2017 de proposer un curage axillaire complémentaire en cas de GS négatif. De même, un des biais important de toutes ces études est le soutien industriel. Les études financées par les industries produisent un résultat plus favorable pour leur produit [64].

IV.a.4. Avantages et inconvénients de la détection au fer supermagnétique (SPIO)

La courbe d'apprentissage est assez rapide pour les chirurgiens qui ont testé ce dispositif [50, 55]. Seulement 4 ou 5 patients seraient nécessaires pour pratiquer cette technique. L'utilisation de SPIO présente des avantages : celui de ne pas nécessiter de plateau technique particulier pour effectuer le marquage et d'un gain de temps car le marquage est effectué au bloc opératoire. Autant la technique standardisée (bleu + technétium 99) peut être limitée par l'IMC des patients et leur âge [65, 66], autant il n'a pas été retrouvé de modification de la cinétique avec le marqueur magnétique dans la série française [55]. Un autre avantage de la détection du GS par le SPIO est la possibilité de l'utiliser comme agent de contraste dans les IRM préopératoires mammaires pour le repérage anatomique des ganglions sentinelles [45, 46]. Mais ce repérage alourdit la procédure avec une IRM préopératoire.

Les inconvénients de la technique sont représentés par un diamètre de la sonde magnétométrique plus important (6-8 mm de plus) que celle de la sonde gamma, nécessitant des incisions de plus grande taille. De plus, pour éviter toute interférence avec le générateur, il est nécessaire d'utiliser des écarteurs en plastique lors de la détection des GS [50]. Or, l'environnement d'un bloc opératoire est composé de nombreux matériaux à base de fer. Il semble difficile de modifier l'ensemble des instruments pour éviter toute interférence avec le générateur, bien qu'il soit recommandé d'utiliser des instruments en plastique seulement lors de la détection et non durant l'intégralité de la chirurgie. Le changement systématique d'instruments et l'utilisation d'instruments en plastique pour le repérage des GS marqués par le fer constituent au début une contrainte, voire un inconfort chirurgical (modifiant l'exposition de manière fréquente), nécessitant une période d'adaptation et d'apprentissage pour maintenir une procédure chirurgicale efficace et rapide. Enfin, la sonde de détection nécessite en peropératoire un calibrage régulier entre chaque manipulation, ce qui augmente le temps opératoire. Enfin, la qualité du signal percutané reste à améliorer pour aider à la détection chez les patients avec un

IMC élevé (signal qui s'améliore après incision du tissu cutané) [50, 55]. L'utilisation d'un colorant marron en situation de saignement ou de coagulation est plus difficile à observer que le colorant bleu habituellement utilisé. Il apporte une aide au chirurgien lors de la dissection axillaire sans pour autant être utilisé seul pour l'identification des GS [55].

L'un des effets indésirables connus de cette technique est la dépigmentation cutanée. Cette complication n'a pas été relevée par Douek *et al.* et Thill *et al.*, mais est recherchée et estimée à 20 % des patientes pour l'équipe de Rubio *et al.* [51]. De nombreuses études rapportent une modification de la pigmentation cutanée de façon transitoire mais aussi persistante [51, 55, 57, 58, 61]. Karakatsanis *et al.* ont révélé une décoloration documentée chez 35,5 % de 186 patients pendant le suivi entre 0 et 3 mois, 21 % après 12 mois et 8,6 % après 15 mois, après quoi la décoloration a été notée plus petite et plus pâle [57]. Les patients ayant une décoloration présentaient une activité magnétique résiduelle, sans réelle corrélation entre le taux d'activité persistant et la taille, l'intensité ou la durée de la décoloration [57]. Aucune étude n'a révélé d'artefact avec l'imagerie par IRM comme effet indésirable, sachant que cet examen est rarement effectué pour les tumeurs précoces et donc éligible à une technique par GS.

À ce jour, la durée de dépigmentation et de disparition du produit n'est pas vraiment connue. Karakatsanis *et al.* ont retrouvé une activité magnétique plus de 515 jours après l'intervention.

En conclusion, la technique de détection du GS utilisant le fer super magnétique est séduisante car elle permet une diffusion large de la technique du GS dans le cancer du sein en s'affranchissant de l'infrastructure logistique lourde de la technique standard, associant détection colorimétrique et radio-isotopique car elle permet de s'affranchir d'un service de médecine nucléaire. Elle présente des inconvénients certains, comme potentiellement des cicatrices axillaires un peu plus grandes ou encore un temps opératoire plus long (attente de la migration du produit pendant 20 à 25 minutes et changement d'instruments pour les instruments en plastique avec ré-initialisation fréquente du système). Son taux de détection du GS semble comparable (toutefois légèrement inférieur) à la double détection dans les études publiées, mais celles-ci souffrent de plusieurs biais. De même le taux de FN semble comparable. Son utilisation paraît licite, mais la prudence pousse à l'associer à une seconde technique de détection : le bleu patenté si l'on souhaite s'affranchir de la médecine nucléaire, ou le radio-isotope si l'on souhaite s'affranchir du risque allergique.

IV.b. Le vert d'indocyanine

IV.b.1. Technique

Le vert d'indocyanine (indocyanine green ou ICG) est utilisé depuis de nombreuses années en chirurgie digestive, en ophtalmologie ou encore en chirurgie plastique. La première utilisation du vert d'indocyanine pour la détection du GS dans le cancer du sein remonte à 2005. Ce colorant fluorescent est injecté en peropératoire en zone péri-aréolaire ou péri-tumorale, à travers les vaisseaux lymphatiques. Il est conduit aux GS détectés par une caméra haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse. La fluorescence est visible en transcutanée, immédiatement après l'injection, permettant donc de guider l'incision chirurgicale puis le repérage des vaisseaux lymphatiques et des GS [67]. En fin d'intervention, comme dans la méthode standard, il est nécessaire de vérifier l'absence de fluorescence résiduelle dans le creux axillaire. Plusieurs études ont analysé cette nouvelle technique en comparant le vert d'indocyanine à la technique standard (associant bleu et radio-isotope) ou au bleu patent ou au radio-isotope (Tableau III).

IV.b.2. Taux de détection et de FN

Selon les études, le taux d'identification du GS par fluorescence varie entre 90 % et 100 % (Tableau III) [67-80, 88-92]. Ce taux de détection semble supérieur aux taux de détection observés pour le bleu patenté seul (de 66 % à 95,7 %) ou pour le radio-isotope seul (de 71 % à 98,7 %). Pour les études comparant le vert d'indocyanine à la double détection standard (colorimétrique et radio-isotopique), le taux de détection grâce au vert d'indocyanine est équivalent, voire un peu supérieur, à celui de la double détection classique [72, 74, 79, 93]. L'association d'une deuxième technique de détection au vert d'indocyanine, qu'elle soit colorimétrique ou radio-isotopique, permet d'augmenter le taux de détection de 96,9 % à 100 % pour l'association du vert d'indocyanine avec le bleu patenté, et de 99,6 % à 100 % pour l'association vert d'indocyanine et radio-isotope (Tableau III). La double détection est également intéressante chez les patientes présentant un IMC élevé. Quelle que soit la méthode utilisée (radio-isotopique, SPIO, ICG), il existe des difficultés de détection des GS pour ces patientes [69, 74, 79]. Sur les 25 études retrouvées (Tableau III), seules 5 ont réalisé un curage axillaire complémentaire permettant de calculer le taux de FN [78, 90, 91, 94, 95]. Le taux de FN par la détection du vert d'indocyanine seule était de 5,3 % à 12 %. L'association du vert d'indocyanine avec le bleu patenté permet de

diminuer le taux de FN de 12 % à 4 % pour Guo *et al.* [91], de même que l'association du vert d'indocyanine au radio-isotope [82, 90].

Tableau III - Détection du GS par le vert d'indocyanine

Auteurs	Nombres de patients	Taux de détection (%)		Taux de faux négatifs (%)
		Standard	Fluorescence	
Hojo *et al.* (2010) [68]	142	Bleu : 92,9 %	ICG : 100 %	-
Hojo *et al.* (2010) [68]		Isotope : 100 %	ICG : 93,1 %	-
Abe *et al.* (2011) [67]	128	Bleu : 66,4 %	ICG : 100 %	Bleu : 42 % ICG : 0 %
Aoyama *et al.* (2011) [69]	312	-	ICG : 100 %	-
Tagaya *et al.* (2011) [70]	50	-	ICG : 100 %	-
Hirano *et al.* (2012) (71)	501	Bleu : 95,7 %	Bleu-ICG : 100 %	-
Wishart *et al.* (2012) [72]	100	Bleu : 99 % Isotope : 91,3 %	ICG : 100 %	0 %
Polom *et al.* (2012) [73]	49	-	ICG seul : 96 % ICG-albumine : 100 %	-
Van der Vost (2012) [74]	24	Bleu : 84 % Isotope : 100 %	ICG : 100 %	-
Sugie *et al.* (2013) [75]	99	Bleu : 78 %	ICG : 99%	Bleu : 30 % ICG : 0 %
Yamamoto *et al.* (2013) [76]	258	Bleu : 90,3 %	ICG : 99,6 %	-
Ballardini *et al.* (2013) [77]	134	Isotope : 93,9 %	ICG : 99,6 %	-
Tong *et al.* (2014) [78]	172	Bleu : 84,9 %	ICG + bleu : 96,9 %	Bleu : 11,1 % ICG + bleu : 3,4 %
Verbeek *et al.* (2014) [79]	95	Bleu : 78 % Isotope : 88 %	ICG : 100%	Bleu : 40 % Isotope : 9 % ICG : 0 %
Jung *et al.* (2014) [80]	86	Isotope : 100 %	Isotope + bleu + ICG : 100 %	-
Guo *et al.* (2014) [80]	86	Bleu : 81,4 %	ICG : 93 % ICG + bleu : 98,8 %	ICG : 12 % ICG + bleu : 4 %
Pitsinis *et al.* (2015) [60]	50	Bleu : 96 %	ICG : 100 %	-
Samorani *et al.* (2015) [81]	301	Isotope : 77,7 %	ICG : 99 %	ICG : 0 % Isotope 15,5 %
Sugie *et al.* (2015) [82]	821	Isotope : 97 %	ICG : 97,2 % ICG + isotope : 99,8 %	ICG : 6,7 % Isotope : 10 % ICG - Isotope : 2,8 %
Grischke *et al.* (2015) [83]	105	Isotope : 98,1 %	ICG : 88,6 %	
Guenane *et al.* (2016) [84]	40	Isotope : 100 %	ICG : 90,6 %	-
Inoue *et al.* (2016) [85]	714	-	ICG + radio-isotope : 99,6 %	-
Ji Y *et al.* (2017) [86]	127	-	ICG : 95,2 % ICG + bleu : 98,5 %	-
Liu *et al.* (2017) [87]	60	Bleu : 88,3 %	ICG : 100 %	-

ICG : vert d'indocyanine

IV.b.3. Biais des études publiées

L'évaluation d'une nouvelle technique de détection du GS, ici par le vert d'indocyanine, pose des difficultés méthodologiques devant rendre prudent quant aux résultats des études publiées comme dans le fer super magnétique. Les différents biais sont identiques et déjà listés plus haut dans le texte.

IV.b.4. Avantage et inconvénients du vert d'indocyanine

La courbe d'apprentissage semble être plus rapide que celle associée à l'utilisation de radio-isotope. L'étude de faisabilité de Vermersch *et al.* conclut à la nécessité d'avoir opéré 10 patients pour avoir acquis la technique de l'ICG [96].

Comme pour le fer super magnétique, le vert d'indocyanine présente l'avantage de pouvoir s'affranchir d'un service de médecine nucléaire et donc de fluidifier la prise en charge des patientes en améliorant les facilités pour réaliser la chirurgie en ambulatoire. De même, en termes de coût, le vert d'indocyanine a un coût faible avec une ampoule à 45 € ; cependant, la technique nécessite l'achat de matériel, à savoir une caméra à fluorescence.

Comme autre avantage, le vert d'indocyanine présente celui de pouvoir être bien toléré, car peu allergisant < 1/10 000 cas [97]. Il existe très peu de cas de tatouages au vert d'indocyanine décrits dans la littérature (seulement lors de passage intraveineux) et leur disparition est rapide puisque de l'ordre de 2 semaines [70]. Les effets indésirables de l'ICG sont connus grâce à l'utilisation du produit dans d'autres spécialités. Ce sont des effets transitoires et peu graves : nausée, vomissement ou encore rash cutané [98].

Comme inconvénient du vert d'indocyanine, on remarque un nombre de GS retirés supérieurs par rapport aux techniques colorimétrique ou radio-isotopique, associées ou non. Tagaya *et al.* trouvent en moyenne deux fois plus de ganglions avec la fluorescence (3,7 min-max : 1–7), par rapport à la méthode colorimétrique (2,0 min-max : 1–5). On retrouve les mêmes résultats si l'on compare à la méthode isotopique [68, 72]. Ceci s'explique par le faible poids moléculaire de l'ICG qui migre facilement dans les canaux lymphatiques et qui peut être responsable d'un nombre trop important de GS prélevés, avec le risque d'une augmentation de la morbidité à type de lymphocèle axillaire [99].

De même, la procédure chirurgicale avec le vert d'indocyanine peut présenter quelques contraintes comme le risque de contamination du champ opératoire lorsque le premier ganglion est prélevé ; le vert peut se déverser dans le champ opératoire et rendre la procédure complexe [71,

78, 99]. Takeuchi *et al.* proposent de lier préalablement les vaisseaux lymphatiques principaux visibles avant le premier GS [99]. La durée opératoire peut être augmentée, car à chaque observation de la fluorescence, les scialytiques au bloc opératoire doivent être éteints, ce qui impose l'arrêt de la dissection [100]. De même, la recherche de GS doit avoir lieu dans les 30 minutes suivant l'injection du vert d'indocyanine, car la durée de visualisation du signal est courte [101]. Enfin, la fluorescence n'est pas visible en transcutanée au niveau du creux axillaire, en particulier chez les patientes obèses [77]. Cette technique ne permet aucune cartographie préopératoire, comme la détection radio-isotopique ou la détection au fer super magnétique et l'IRM.

Pour finir, la détection du GS à l'aide du vert d'indocyanine présente comme principal inconvénient de ne pas être standardisée. Concernant la dose et la concentration de vert d'indocyanine à injecter, il n'existe pour le moment pas de consensus (0,62 mg à 2 mg) [68, 79, 99]. De même, concernant la caméra de détection de la fluorescence, il existe plusieurs systèmes de détection qui s'utilisent de manière différente. Il existe des caméras en développement portés comme des lunettes pour visualiser la fluorescence [102], des caméras « à main » type *Fluobeam* de la société *Fluostics* ou de type *Pinpoint* de la société *Novadac*, ou encore des sondes optiques intégrant l'émission laser et la détection CdTe, rendant le geste de détection du GS à l'aide du vert d'indocyanine similaire à l'utilisation de la radioactivité [103]. Cependant, la fluorescence semble pouvoir faire entrer la chirurgie dans la réalité augmentée, avec la possibilité de développement de système de caméra 3D pouvant aider le chirurgien dans sa dissection [104].

En conclusion, la détection du GS à l'aide du vert d'indocyanine semble très séduisante dans le cancer du sein, avec des capacités supérieures en termes de taux de détection du GS à celles de la technique standard associant détection colorimétrique et radio-isotopique. L'association du vert d'indocyanine à un deuxième système de détection, soit la radio-activité, soit le bleu patenté, permet encore d'augmenter le taux de détection du GS et de diminuer le taux de FN. Le choix du deuxième système de détection permet de s'affranchir, soit des problèmes de logistique liés à la médecine nucléaire, soit des risques allergiques du bleu patenté. Le principal inconvénient du vert d'indocyanine est l'augmentation du nombre de GS prélevés pouvant rendre un risque d'augmentation de la morbidité, notamment de lymphocèle. Enfin, il existe un besoin de standardisation de la technique, tant sur les volumes et la quantité de vert d'indocyanine à injecter que sur les systèmes de détection de la fluorescence. Le vert d'indocyanine sera probablement le

gold standard de la détection du GS dans le cancer du sein dans l'avenir, associé ou non à un deuxième système de détection.

IV.c. Autres méthodes en cours de développement

De nouvelles méthodes en cours de développement ne sont pas encore utilisées en pratique clinique. L'échographie de contraste renforcée, avec l'utilisation d'un produit de contraste ultrasonore constitué de microbulles de gaz, a fait l'objet de plusieurs publications avec des résultats mitigés. La détection de nanoparticules par effet photo-acoustique est aussi en développement chez l'animal [105].

CONCLUSION

Les nouvelles techniques de détection du GS dans le cancer du sein sont l'utilisation du fer super magnétique et le vert d'indocyanine. Ces techniques sont relativement récentes et leur utilisation en l'associant avec un deuxième outil de détection pour respecter le dogme de la double détection du GS autorise des taux de détection du GS et de FN comparables, voire supérieurs pour le vert d'indocyanine à la technique standard associant bleu patenté et radio-isotope. Ces deux nouveaux modes de détection du GS autorisent de s'affranchir soit de l'utilisation du bleu patenté et de son risque allergique, soit de la radio-activité et de sa lourdeur organisationnelle. Le remplacement du gold standard de la double détection colorimétrique et radio-isotopique par l'un ou l'autre de ces nouveaux outils semble probable. Celui-ci doit certainement passer par des essais de non infériorité de bonne qualité, comparant de manière randomisée les différentes techniques. Cependant, ces essais seront difficiles à développer car il ne sera pas éthique de proposer un curage axillaire systématique suite à la détection d'un GS non tumoral. Par ailleurs, la nécessaire évolution vers des prises en charge ambulatoires et rapides des patientes va pousser à l'utilisation de ces nouveaux outils pour éviter la lourdeur organisationnelle de la détection radio-isotopique.

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

Bibliographie

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7-30.

[2] Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. J Am Coll Surg 1999;188(6):586-95; discussion 595-6.

[3] Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, Komarnicky LT, Curran WJ, Christos PJ, *et al.* A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. Breast Cancer Res Treat 2011;125(3):893-902.

[4] Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech 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(2):113-9.

[5] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349(6):546-53.

[6] Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001;92(6):1368-77.

[7] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 1997; 349(9069):1864-7.

[8] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, *et al.* The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339(14):941-6.

[9] Berveiller P, Mir O, Veyrie N, Barranger E. The sentinel-node concept: a dramatic improvement in breast-cancer surgery. Lancet Oncol 2010;11(9):906.

[10] Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, *et al.* Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg 2016;264(3):413-20.

[11] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer 2006;106(1):4-16.

[12] Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15(8):e351-362.

[13] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, *et al.* Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol 2007;8(10):881-8.

[14] Lavoué V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, *et al.* Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2008;15(9):2556-61.

[15] Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. World J Surg 2012;36(9):2239-51.

[16] Sadeghi R, Asadi M, Treglia G, Zakavi SR, Fattahi A, Krag DN. Axillary concordance between superficial and deep sentinel node mapping material injections in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. Breast Cancer Res Treat 2014;144(2): 213-22.

[17] Giard S. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. Compte rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009.

[18] Lavoué V. Tumorectomie et ganglion sentinelle. CNGOF 2010.

[19] Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. Breast Cancer Res Treat 2006;99(2):203-8.

[20] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(30):7703-20.

[21] Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye *versus* combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30(9):913–7.

[22] Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, *et al.* Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. J Am Coll Surg 2001; 193(6):593-600.

[23] Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. Am J Surg 2001;182(4):347-50.

[24] Rodier J-F, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, *et al.* Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. J Clin Oncol 2007;25(24): 3664-9.

[25] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 2000;18(13):2560-6.

[26] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11(10):927-33.

[27] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2(6):335-9; discussion 340.

[28] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Lancet Oncol 2006;7(12):983–90.

[29] Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J Am Coll Surg 1998;186(3):275-83.

[30] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S, *et al.* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J Natl Cancer Inst 1999;91(4):368–73.

[31] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220(3):391-398-401.

[32] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996;276(22):1818-22.

[33] Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer. Ann Surg Oncol 1998;5(2):126-30.

[34] Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, *et al.* Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg 1999;229(4):528-35.

[35] Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Am Coll Surg 1999; 189(2):183-94.

[36] Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, *et al.* Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann Surg Oncol 2001; 8(1):13-9.

[37] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, *et al.* Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Ann Surg Oncol 2010;17(7):1854-61.

[38] Beenen E, de Roy van Zuidewijn DBW. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. Surg Oncol 2005;14(4):151-4.

[39] Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE, NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. Eur J Surg Oncol 2010; 36(4):399-403.

[40] Brenet O, Laloureey L, Queinnec M, Dupoiron D, Jayr C, Rosay H, *et al.* Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in

breast cancer surgery: a prospective multicentre study. Acta Anaesthesiol Scand 2013;57(1):106-11.

[41] Reyes F, Noelck M, Valentino C, Grasso-Lebeau L, Lang J. Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature. J Cancer 2010;2:20-5.

[42] Salmon RJ, Nos C, Lojodice F, Languille O, Remvikos Y, Vilcoq JR, *et al.* Sentinel node and operable breast cancer: utilization of blue dye injection. Pilot study. Ann Chir 2000;125(3):253-8.

[43] INCa. Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée. 2008.

[44] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2002;94(10):2542-51.

[45] Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, Kuerer HM, Akins J, Yi M, *et al.* Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. J Am Coll Surg 2006;203(1):64-72.

[46] Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med 2000;41(10):1682-8.

[47] Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, *et al.* Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. Am J Surg 1999;177(6):445–9.

[48] Barranger E, Uzan S, Pitre S, Duval M-A, Charon Y. [Development of a hand-held gamma camera (POCI) in the sentinel node biopsy for breast cancer]. Pathol Biol (Paris) 2008;56(5):254-6.

[49] Kerrou K, Pitre S, Coutant C, Rouzier R, Ancel P-Y, Lebeaux C, *et al.* The usefulness of a preoperative compact imager, a hand-held gamma-camera for breast cancer sentinel node biopsy: final results of a prospective double-blind, clinical study. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med 2011;52(9):1346-53.

[50] Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, *et al.* The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) *versus* radioisotope. Breast Edinb Scotl 2014;23(2):175-9.

[51] Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, *et al.* The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol EJSO 2015;41(1):46-51.

[52] Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, *et al.* SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. Ann Surg Oncol 2011;18(12):3422-9.

[53] Shiozawa M, Lefor AT, Hozumi Y, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. Breast Cancer Tokyo Jpn 2013; 20(3):223-9.

[54] Olaya W, Wong J, Wong J, Morgan J, Kazanjian K, Lum S. When is a lymph node dissection a lymph node dissection? The number of lymph nodes resected in sentinel and axillary lymph node dissections. Ann Surg Oncol 2013; 20(2):627-32.

[55] Houpeau J-L, Chauvet M-P, Guillemin F, Bendavid-Athias C, Charitansky H, Kramar A, *et al.* Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles *versus* radioisotope: The French Sentimag feasibility trial. J Surg Oncol 2016;113(5):501-7.

[56] Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, *et al.* Sentinel node biopsy using a magnetic tracer *versus* standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. Ann Surg Oncol 2014;21(4):1237-45.

[57] Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, *et al.* The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles *versus* Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. Breast Cancer Res Treat 2016;157(2):281-94.

[58] Piñero-Madrona A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez-Cunchillos F, *et al.* Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2015;41(8):991-7.

[59] Barranger E, Delmas M, Ihrai T, Flipo B, Darcourt J. [Sentinel node biopsy in breast cancer using magnetic tracer: preliminary study]. Gynecol Obstet Fertil 2014;42(7-8):490-3.

[60] Ahmed M, Anninga B, Goyal S, Young P, Pankhurst QA, Douek M, *et al.* Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer (MagSNOLL Trial). Br J Surg 2015;102(6):646-52.

[61] Ghilli M, Carretta E, Di Filippo F, Battaglia C, Fustaino L, Galanou I, *et al.* The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26(4).

[62] Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a Magnetic Tracer for Sentinel Lymph Node Detection in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016;23(5):1508-14.

[63] Zada A, Peek MCL, Ahmed M, Anninga B, Baker R, Kusakabe M, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. Br J Surg 2016;103(11): 1409-19.

[64] Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. J Eval Clin Pract 2014;20(6): 908-14.

[65] Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, *et al.* Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J 2002;8(2):88-91.

[66] Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(3):286-93.

[67] Abe H, Mori T, Umeda T, Tanaka M, Kawai Y, Shimizu T, *et al.* Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. Surg Today 2011;41(2):197-202.

[68] Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akashi S, Kinoshita T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. Breast Edinb Scotl 2010; 19(3):210-3.

[69] Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. World J Surg Oncol 2011;9:157.

[70] Tagaya N, Aoyagi H, Nakagawa A, Abe A, Iwasaki Y, Tachibana M, *et al.* A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer. World J Surg 2011;35(1):154-8.

[71] Hirano A, Kamimura M, Ogura K, Kim N, Hattori A, Setoguchi Y, *et al.* A comparison of indocyanine green fluorescence imaging plus blue dye and blue dye alone for sentinel node navigation surgery in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2012;19(13):4112-6.

[72] Wishart GC, Loh S-W, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2012;38(8):651-6.

[73] Polom K, Murawa D, Nowaczyk P, Rho YS, Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green--human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2012;38(2): 137-42.

[74] van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, Hutteman M, Mieog JSD, Lowik CWGM, *et al.* Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2012;19(13):4104-11.

[75] Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, *et al.* Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol 2013; 20(7):2213-8.

[76] Yamamoto S, Maeda N, Yoshimura K, Oka M. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography. The Breast 2013; 22(5):933-7.

[77] Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, Gentilini O, Renne G, Lissidini G, *et al.* The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance

and validation study. Eur J Surg Oncol 2013;39(12): 1332-6.

[78] Tong M, Guo W, Gao W. Use of Fluorescence Imaging in Combination with Patent Blue Dye *versus* Patent Blue Dye Alone in Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. J Breast Cancer 2014;17(3):250-5.

[79] Verbeek FPR, Troyan SL, Mieog JSD, Liefers G-J, Moffitt LA, Rosenberg M, *et al.* Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. Breast Cancer Res Treat 2014;143(2):333-42.

[80] Jung S-Y, Kim S-K, Kim SW, Kwon Y, Lee ES, Kang H-S, *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye *versus* the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. Ann Surg Oncol 2014;21(4):1254-9.

[81] Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, *et al.* The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. Eur J Surg Oncol 2015;41(1):64-70.

[82] Sugie T, Kinoshita T, Masuda N, Sawada T, Yamauchi A, Kuroi K, *et al.* Evaluation of the Clinical Utility of the ICG Fluorescence Method Compared with the Radioisotope Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2016;23(1):44-50.

[83] Grischke E-M, Röhm C, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015;75(9):935-40.

[84] Guenane Y, Gorj M, Nguyen V, Revol M, Mazouz-Dorval S. [Evaluation of green indocyanine interest compared to Technetium in sentinel lymph node detection in breast cancer]. Ann Chir Plast Esthet 2016;61(6):806-10.

[85] Inoue T, Nishi T, Nakano Y, Nishimae A, Sawai Y, Yamasaki M, *et al.* Axillary lymph node recurrence after sentinel lymph node biopsy performed using a combination of indocyanine green fluorescence and the blue dye method in early breast cancer. Breast Cancer Tokyo Jpn 2016; 23(2):295-300.

[86] Ji Y, Luo N, Jiang Y, Li Q, Wei W, Yang H, *et al.* Clinical utility of the additional use of blue dye for indocyanine green for sentinel node biopsy in breast cancer. J Surg Res 2017;215:88-92.

[87] Liu J, Huang L, Wang N, Chen P. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. J Int Med Res 2017;45(2):514-24.

[88] Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. Int J Clin Oncol 2017;22(1):11-7.

[89] Pitsinis V, Provenzano E, Kaklamanis L, Wishart GC, Benson JR. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. Surg Oncol 2015; 24(4):375-9.

[90] Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. Br J Surg 2009;96(11):1289-94.

[91] Guo W, Zhang L, Ji J, Gao W, Liu J, Tong M. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. World J Surg Oncol 2014;12:290.

[92] Stoffels I, Dissemond J, Pöppel T, Schadendorf D, Klode J. Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green *versus* Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes. JAMA Surg 2015;150(7):617-23.

[93] Schaafsma BE, Verbeek FPR, Rietbergen DDD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, *et al.* Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Br J Surg 2013;100(8):1037-44.

[94] Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;121(2):373-8.

[95] Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Murawa D, Hünerbein M. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. J Surg Oncol 2012;105(2):162-6.

[96] Vermersch C, Raia Barjat T, Perrot M, Lima S, Chauleur C. Place du vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence dans la recherche du ganglion sentinelle du cancer du sein. Bull Cancer (Paris) 2016;103(4):381-8.

[97] Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: A case report and a review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn 1989;17(4):231-3.

[98] Cohen E, Bricou A, Boujenah J, Barranger E. Mise au point sur les méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil 2016;44(1):35-42.

[99] Takeuchi M, Sugie T, Abdelazeem K, Kato H, Shinkura N, Takada M, *et al*. Lymphatic mapping with fluorescence navigation using indocyanine green and axillary surgery in patients with primary breast cancer. Breast J 2012;18(6): 535-41.

[100] Kitai T, Kawashima M. Transcutaneous detection and direct approach to the sentinel node using axillary compression technique in ICG fluorescence-navigated sentinel node biopsy for breast cancer. Breast Cancer Tokyo Jpn 2012;19(4): 343-8.

[101] Troyan SL, Kianzad V, Gibbs-Strauss SL, Gioux S, Matsui A, Oketokoun R, *et al*. The FLARETM Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging System: A First-in-Human Clinical Trial in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping. Ann Surg Oncol 2009;16(10): 2943-52.

[102] Mondal SB, Gao S, Zhu N, Habimana-Griffin L, Akers WJ, Liang R, *et al.* Optical See-Through Cancer Vision Goggles Enable Direct Patient Visualization and Real-Time Fluorescence-Guided Oncologic Surgery. Ann Surg Oncol 2017; 24(7):1897-903.

[103] Poumellec M-A, Dejode M, Figl A, Darcourt J, Haudebourg J, Sabah Y, *et al*. Détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par sonde opto-nucléaire après injection de vert indocyanine et de technétium 99m. Gynécologie Obstétrique Fertil 2016;44(4): 207-10.

[104] Gillard C, Franken P, Darcourt J, Barranger E. Surgical guidance by freehand SPECT for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer: A preliminary study. Gynecol Obstet Fertil 2016;44(9):487-91.

[105] Erpelding TN, Kim C, Pramanik M, Jankovic L, Maslov K, Guo Z, *et al.* Sentinel lymph nodes in the rat: noninvasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. Radiology 2010;256(1):102-10.

Quelle place reste-t-il pour le curage après ganglion sentinelle positif ?

Y. Delpech *, M. Dejode, Y. Fouche, E. Barranger
(Nice)

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, curage axillaire, micrométastase, macrométastase

INTRODUCTION

La stadification ganglionnaire axillaire des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce permet d'obtenir une information pronostique importante et impacte potentiellement les choix décisionnels des thérapies adjuvantes.

Historiquement, la stadification ganglionnaire axillaire était effectuée par le biais d'un curage axillaire s'étendant aux deux premiers, voire au troisième étage de Berg. Cette chirurgie axillaire était grevée d'une morbidité fréquente et difficilement corrigible, comme des lymphœdèmes, des neuropathies et des troubles de

Institut universitaire du sein et de cancérologie gynécologique - Pôle de chirurgie
Centre Antoine Lacassagne - 33 avenue de Valombrose - 06100 Nice

* Correspondance : yann.delpech@yahoo.fr

mobilité de l'épaule. Le curage axillaire était pratiqué chez toutes les patientes, dont celles qui n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire et qui, de fait, subissaient une morbidité significative non justifiée.

Avec l'avènement de la technique du ganglion sentinelle (GS), dans les années 1990/2000, la stadification axillaire est devenue beaucoup moins morbide, tout en restant une technique fiable permettant une connaissance du statut ganglionnaire axillaire.

Pour les patientes ne présentant aucune métastase ganglionnaire du GS (GS négatif), ou présentant des cellules métastatiques isolées (GS i+), aucune chirurgie complémentaire de l'aisselle n'était justifiée. Inversement, pour les patientes présentant un GS positif, le curage axillaire complémentaire était resté un standard dans l'objectif théorique d'améliorer le contrôle local et la survie des patientes. Ce dogme a été largement remis en question suite à la publication de deux essais randomisés (ACOSOG Z0011 et IBCSG 23-01) démontrant l'absence de bénéfice en survie après curage axillaire complémentaire chez des patientes ayant un envahissement ganglionnaire limité de l'aisselle [1, 2].

Aujourd'hui, pour la plupart des sociétés savantes internationales (ASCO, NCCN, St Gallen), le curage axillaire n'est plus indiqué chez les patientes présentant un GS positif et satisfaisant les critères d'inclusion des essais randomisés. Les indications de curages axillaires sont donc limitées à des patientes dans des situations cliniques précises, pour lesquelles il n'existe pas encore de données suffisantes permettant une omission du curage. L'objectif de cet article était de discuter les situations cliniques dans lesquelles le rôle du curage axillaire reste recommandé chez les patientes avec un GS positif.

I. ÉVALUATION CLINIQUE DE L'AISSELLE, ÉVALUATION RADIOLOGIQUE

L'évaluation ganglionnaire des patientes commence lors de l'examen physique initial. Il est indispensable de distinguer d'emblée les patientes cliniquement sans envahissement ganglionnaire (cN0), et les patientes avec envahissement ganglionnaire clinique (cN1), car cela conditionne la stratégie ultérieure. La palpation d'une adénopathie volumineuse, dure, fixée, est une indication formelle de curage axillaire.

D'une façon générale, le GS doit être réalisé pour toute patiente sans atteinte ganglionnaire clinique cN0, comme cela était le cas dans les grands essais de validation du GS. Cependant, grâce aux progrès de l'imagerie, des ganglions « radiologiquement suspects » peuvent être découverts à l'échographie ou au TEP scanner. Certaines adénopathies peuvent même être prouvées comme étant métastatiques suite à une microbiopsie ou un cytoponction, alors que la patiente est considérée comme cN0 clinique.

Il existe un consensus général, en France, pour proposer un GS chez les patientes cN0, même en cas de ganglion suspect radiologique, si une cytoponction négative ganglionnaire est réalisée. En revanche, en cas de cytoponction/microbiopsie positive avant chirurgie, le curage axillaire reste pratiqué en première intention même chez une patiente cN0. Compte tenu de l'évolution des concepts chez les patientes GS+, cette stratégie pourrait être amenée à évoluer. Certains auteurs envisagent déjà de proposer un GS dans cette situation afin de pouvoir éviter un éventuel curage axillaire, si la patiente est éligible aux critères d'inclusion de l'ACOSOG Z0011 [1]. En effet, les patientes incluses dans cet essai ne bénéficiaient pas d'une stadification radiologique axillaire systématique avant inclusion, signifiant que toutes les patientes cN0 pourraient ne pas bénéficier d'un curage axillaire d'emblée en cas de cytoponction ou microbiopsie d'un ganglion positif.

II. CURAGE AXILLAIRE OU RADIOTHÉRAPIE DE L'AISSELLE

L'essai international AMAROS [3] a montré que la radiothérapie axillaire était moins morbide que le curage axillaire chez les patientes présentant un/des GS positif(s). Cet essai multicentrique de phase III, de non infériorité, a randomisé 1 425 patientes présentant un cancer du sein stade T1/T2 et un/des GS positif(s) soit vers un curage axillaire soit vers une radiothérapie de l'aisselle. Le taux de rechute axillaire à 5 ans était très faible dans chaque groupe (0,43 % dans le bras curage *versus* 1,19 % dans le bras radiothérapie axillaire) et aucune différence statistique significative n'a été observée entre les deux bras. En revanche, les taux de lymphœdème étaient significativement moins importants à respectivement 1, 3 et 5 ans dans le groupe radiothérapie, 15 %, 14 % et 11 % comparés à 28 %, 23 % et 23 % dans le groupe curage.

Du fait d'un faible taux de rechutes et d'une morbidité améliorée, les conclusions de l'essai AMAROS étaient donc en faveur de la radiothérapie axillaire, en comparaison avec le curage axillaire chez des patientes présentant un cancer du sein précoce et un/des GS positif(s). Néanmoins, l'essai AMAROS a rapporté des résultats très proches de ceux de l'essai ACOSOG Z0011, alors que, dans ce dernier, 81,1 % des patientes incluses n'avaient reçu aucune irradiation axillaire directe. Les bénéfices réels de l'irradiation axillaire pour améliorer le contrôle axillaire restent à définir à la lumière des résultats de ces deux essais.

III. GANGLION SENTINELLE POSITIF ET MASTECTOMIE TOTALE

L'essai ACOSOG Z0011 a démontré que l'omission du curage axillaire, chez des patientes présentant une tumeur T1/T2 avec 1 ou 2 GS positifs, ne diminuait pas la survie ni n'augmentait le risque de rechute axillaire en cas de chirurgie mammaire conservatrice, suivie d'une radiothérapie externe et d'un traitement systémique.

Actuellement, seulement deux essais randomisés ont inclus des patientes ayant bénéficié d'un traitement non conservateur (mastectomie) avec GS positif sans curage axillaire complémentaire. L'essai IBCSG 23-01 [2] a inclus environ 9 % de patientes avec mastectomie dans chaque bras. Il s'agissait uniquement de patientes présentant des micrométastases du GS, et pour certains GS seulement des cellules tumorales isolées. L'essai prospectif AMAROS [3] a, quant à lui, concerné 121 patientes avec mastectomie sur 681 (18 %) dans le bras radiothérapie axillaire et 127 patientes sur 744 (17 %) dans le groupe curage axillaire. Les patientes incluses présentaient des macrométastases au sein du GS pour 59 % de la population globale. Ces deux essais ont démontré la faisabilité de l'omission du curage en cas de GS positif et mastectomie. Cependant, l'effectif total de patientes avec mastectomie était relativement faible et aucun essai ne concernait une abstention totale de traitement axillaire (même de radiothérapie) en cas de macrométastases.

Une revue rétrospective du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) a montré également d'excellents résultats en termes de contrôle local et à distance (tous < 2 %) et en termes de survie globale à 4 ans chez des patientes ayant une mastectomie et un GS positif sans

curage axillaire complémentaire [4]. Seulement 5 % des patientes avec mastectomie avaient reçu une radiothérapie de paroi, comparées à 94 % des patientes avec traitement conservateur, suggérant une globale faisabilité de l'abstention du curage chez les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie. Cependant, 91 % des patientes avec mastectomie présentaient des cellules tumorales isolées ou des micrométastases et 83 % des patientes présentaient une tumeur RH+ indiquant un faible risque de rechute locale avec un faible risque de maladie résiduelle axillaire.

Actuellement, deux essais prospectifs, randomisés, contrôlés recrutent des patientes avec GS positif et mastectomie. L'essai POSTNOC [5] (*Positive Sentinel Lymph Node : Observation versus Clearance or Radiotherapy*) qui est un essai de non-infériorité randomisant des patientes GS positif (macrométastases uniquement) ayant eu une mastectomie ou un traitement conservateur, soit dans un bras avec traitement adjuvant seul (traitement systémique et radiothérapie), soit dans un bras avec traitement adjuvant (traitement systémique et radiothérapie) et curage axillaire complémentaire. La date théorique de fin d'étude est décembre 2023. L'essai allemand BOOG 2013-07 [6] (évaluation du curage axillaire chez les patients ayant un GS positif et une mastectomie) randomise des patientes avec mastectomie et jusqu'à trois GS positifs (micro- et macrométastases) dans un bras sans traitement complémentaire axillaire ou un bras avec traitement axillaire complémentaire, soit de type curage axillaire, soit radiothérapie axillaire. La date estimée de fin d'étude est juillet 2027. Le critère de jugement principal de ces deux études est le taux de rechute axillaire à 5 ans.

Les essais POSTNOC et BOOG 2013-07 devraient permettre de préciser dans quelle mesure le curage axillaire peut être omis chez les patientes ayant des GS+ et une mastectomie. Dans l'attente de ces résultats, le curage axillaire doit être réalisé chez ces patientes en présence de macrométastases et en l'absence de radiothérapie axillaire adjuvante.

IV. CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

L'utilisation croissante des chimiothérapies néoadjuvantes a soulevé beaucoup de questions sur la stratégie axillaire à adopter.

Chez les patientes cN0 clinique avant chimiothérapie néoadjuvante, la réalisation du GS est clairement validée de façon consensuelle. L'essai prospectif français GANEA a permis de montrer un taux d'identification du GS excellent (Tid = 95 %) et un taux de faux négatif faible (TFN = 9 %) [7]. Un débat persiste toutefois concernant le meilleur timing de réalisation du GS par rapport à la chimiothérapie, influençant également la stratégie à adopter si le GS est métastatique. En cas de réalisation du GS seul avant chimiothérapie, la stratégie axillaire est superposable à la stratégie validée en dehors de tout contexte néoadjuvant. Un curage axillaire doit être réalisé si les critères ACOSOG ne sont pas remplis, éventuellement à l'issue de la chimiothérapie dans le même temps que la chirurgie mammaire. À l'opposé, en cas de réalisation du GS après chimiothérapie néoadjuvante, aucune omission de curage n'est possible si une micro- ou macrométastase est diagnostiquée. En effet, l'essai ACOSOG Z0011 n'a inclus aucune patiente après chimiothérapie néoadjuvante, et de fait les conclusions de l'essai ne sont pas extrapolables à cette situation.

Chez les patientes cN1 cliniques avant chimiothérapie néoadjuvante, le curage axillaire est recommandé en France compte tenu d'un taux de faux négatif du GS important dans cette situation. Néanmoins, cette attitude est appelée à évoluer dans les prochaines années. En effet, selon le type histologique, près de 40 à 70 % des ganglions peuvent être stérilisés après chimiothérapie néoadjuvante, rendant le curage axillaire non justifié. Les essais américains ACOSOG 10-71 et allemand SENTINA [8, 9] ont montré qu'il était possible de réduire le TFN du GS en dessous de 10 % si 3 GS ou plus étaient identifiés et si deux traceurs étaient utilisés. Le marquage des ganglions positifs avant chimiothérapie et l'utilisation systématique de l'ultrastadification permettraient également de réduire le TFN. Lors de la dernière conférence de Kyoto [10] autour de la désescalade axillaire fin 2016, 60 % des experts étaient prêts à ne pas réaliser de curage axillaire en cas de downstaging avec stérilisation de l'aisselle, sous réserve d'un certain nombre de précautions comme plus de deux ganglions prélevés, une double détection, et éventuel marquage du ganglion positif avant chimiothérapie pour en réaliser l'exérèse après. En France, l'essai Ganea 3 devrait apporter certaines réponses à cette situation.

Aujourd'hui, le GS est indiqué après chimiothérapie néoadjuvante uniquement chez les patientes avec un statut ganglionnaire initial « clinico-radiologique » présumé négatif. En cas de GS positif après chimiothérapie néoadjuvante, qu'il soit micrométastatique et qui plus est macrométastatique, le curage axillaire doit rester indiqué. Le

principe de précaution voudrait qu'il en soit de même en cas de cellules tumorales isolées au sein du GS.

CONCLUSION

La stadification ganglionnaire axillaire permet de définir un facteur pronostique majeur de survie via la technique du GS chez les patientes avec ganglions négatifs. À la lumière des essais randomisés, le curage axillaire après GS n'améliore pas les issues des patientes avec GS négatif, avec GS macrométastatique qui répondent aux critères de l'ACOSOG Z0011, ou avec GS micrométastatique. Les critères d'éligibilité de l'essai ACOSOG Z0011 étaient des patientes avec une tumeur T1/T2, sans ganglion palpable avec un ou deux GS positifs et étant traitées par une chirurgie conservatrice mammaire, avec traitement systémique adjuvant, et irradiation mammaire. Aujourd'hui le curage axillaire est recommandé chez les patientes avec GS+ après chimiothérapie néoadjuvante et en cas de mastectomie. Les essais en cours devront définir la meilleure stratégie chirurgicale axillaire pour ces deux situations.

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

Bibliographie

[1] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, *et al.* Axillary dissection *versus* no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-75.

[2] Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, *et al.* International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. 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.

[3] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303-10.

[4] Milgrom S, Cody H, Tan L, Morrow M, Pesce C, Setton J, *et al.* Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. Ann Surg Oncol 2012;19:3762-70.

[5] Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2015;27:692-5.

[6] van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJ, Boersma LJ, *et al.* The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). BMC Cancer 2015;15:610.

[7] Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 2009;27:726-32.

[8] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, *et al.* Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013;310:1455-61.

[9] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 2013;14:609-18.

[10] Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. Lancet Oncol 2016;17:e430-41.

Les durées de l'hormonothérapie après cancer du sein

M. Espié *, S. Bécourt, F. Ledoux
(Paris)

Résumé

La durée consensuelle de l'hormonothérapie est de 5 ans, les méta-analyses ayant mis en évidence que cette durée, notamment pour le tamoxifène, était supérieure à deux ans de traitement. Depuis les essais ATTOM et ATLAS, la tendance est à proposer 10 ans de tamoxifène chez les patientes non ménopausées dont la tumeur s'accompagne de facteurs de mauvais pronostic et, entre autres, d'un envahissement ganglionnaire. Après la ménopause, pour les patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase, une durée de traitement de 5 ans reste la référence en l'absence de bénéfice démontré en survie globale pour des durées plus longues et eu égard aux effets indésirables potentiels.

Mots clés : cancer du sein, tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase, hormonothérapie prolongée

Sénopôle Saint-Louis - AP-HP - Université Paris Diderot
1 avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

* Correspondance : marc.espie@aphp.fr

INTRODUCTION

L'hormonothérapie a, depuis plus de 30 ans, démontré son efficacité dans le traitement adjuvant des cancers du sein qui possèdent des récepteurs hormonaux, tant avant qu'après la ménopause.

Le tamoxifène est devenu le traitement de référence avant la ménopause, car il est tout aussi actif chez les femmes non ménopausées que chez les femmes ménopausées. La majorité des données que nous avons proviennent, cependant, essentiellement d'études menées chez des femmes ménopausées et sont extrapolées aux femmes non ménopausées. Les inhibiteurs de l'aromatase se sont imposés après la ménopause. En effet, des essais randomisés et une méta-analyse ont démontré un gain en survie sans rechute et en survie globale en faveur des inhibiteurs de l'aromatase [1].

I. TAMOXIFÈNE ET DURÉE DE TRAITEMENT

Initialement, la durée de traitement était souvent d'un ou deux ans et avait été déterminée de manière empirique. Ce sont, en fait, les méta-analyses qui ont mis en évidence que 4 à 5 ans de traitement étaient plus efficaces que deux ans, et la durée de 5 ans s'est petit à petit imposée [2]. Il a été, également, mis en évidence que l'efficacité du tamoxifène administré pendant 5 ans se poursuivait au-delà, et notamment dans les cinq années qui suivaient l'arrêt du traitement (effet *carry over*). Le tamoxifène administré pendant 5 ans réduit la mortalité par cancer du sein à 15 ans de 10,6 % [2]. Cependant, malgré l'hormonothérapie adjuvante, on observe des rechutes dans les cinq années suivant l'arrêt du tamoxifène, et même 15 à 20 ans après. Plus de la moitié des rechutes surviennent après 5 ans ainsi que deux tiers des décès [2].

Il était donc logique de proposer de poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans. Cependant, les premiers essais menés sur ce thème, essentiellement chez des femmes ménopausées, étaient discordants et n'avaient pas mis en évidence de bénéfice, voire montraient un effet délétère en raison des effets indésirables du tamoxifène. La durée optimale du tamoxifène est donc restée à 5 ans [3-5].

En 2012-2013, ont été rapportés les résultats de deux essais d'hormonothérapie prolongées : ATLAS et ATTOM. Ces deux essais sont méthodologiquement très critiquables, tant dans leur conception initiale [6] que dans leur suivi (patientes perdues de vue, exclues, arrêt prématuré de l'essai, etc.). Quoi qu'il en soit, l'essai ATLAS montre une réduction du risque de rechute de 3,7 % et du risque de mortalité de 2,8 %, qui ne se voit uniquement qu'au-delà des dix ans [7]. L'essai ATTOM, rapporté à l'ASCO en 2013 et toujours non publié, a mis en évidence un gain de 4 % en survie sans rechute mais pas de différence en survie globale [8]. L'analyse conjointe des deux essais objective un bénéfice en survie globale.

Une méta-analyse, regroupant 5 essais et 21 554 patientes, a été publiée. Elle ne retrouve pas de bénéfice statistiquement significatif ni en termes de réduction de risque de rechute (OR = 0,89 ; IC 95 % = 0,76-1,05 ; p = 0,17) ni en termes de réduction de mortalité (OR = 0,99 ; IC 95 % = 0,84-1,16 ; p = 0,88) [9]. Il existe, cependant, un effet plus marqué pour les patientes dont la tumeur présentait un envahissement ganglionnaire avec un bénéfice devenant significatif (OR = 0,76 ; IC 95 % = 0,63-0,92). Il a été noté un excès de cancer de l'endomètre pour les traitements prolongés (OR = 2,06 ; IC 95 % = 1,65–2,58 ; p < 0,001). Il faut noter, encore une fois, que les femmes non ménopausées que nous traitons actuellement par tamoxifène ne représentent que 13 % de l'ensemble de la population. Il faut noter, également, que 38 % des patientes ont arrêté le traitement avant les dix ans. Il convient donc très certainement de réserver la prolongation de la durée du tamoxifène à certaines femmes, et probablement à celles avec un envahissement ganglionnaire.

En termes de toxicité, 10 ans de tamoxifène majorent le risque de cancer de l'endomètre par rapport à 5 ans, le risque passant de 2,4 fois à environ 4 fois et étant plus important chez les femmes de plus de 55 ans, il en est de même pour le risque d'accident thromboembolique.

II. INHIBITEURS DE L'AROMATASE ET DURÉE DE TRAITEMENT

II.a. Étude MA 17

Elle comparait chez des femmes ménopausées traitées par 5 ans de tamoxifène, la poursuite du traitement par du létrozole pendant

5 ans *versus* un placebo. Cet essai a été arrêté prématurément en raison du bénéfice observé sous létrozole. En effet, après une médiane de suivi de 30 mois, le risque relatif de rechute (métastases, rechute locale et cancer du sein controlatéral) a été réduit de 42 % (HR = 0,58 ; IC 95 % = 0,45-0,76 ; p < 0,001). Il n'y avait globalement pas de différence en survie globale mais, dans le sous-groupe des patientes avec un envahissement ganglionnaire, on notait un gain sous létrozole (HR = 0,61 ; IC 95 % = 0,38-0,98 ; p = 0,04) [10].

II.b. Étude MA-17R

C'est une étude randomisée chez des patientes ménopausées qui ont été antérieurement traitées pendant 4,5 à 6 ans à l'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase précédé, dans la majorité des cas, par du tamoxifène. Après deux ans de traitement par un inhibiteur de l'aromatase, les patientes étaient randomisées entre un placebo ou du létrozole pour 5 années supplémentaires. Mille neuf cent dix-huit patientes ont été recrutées, après une médiane de suivi de 6,3 ans, il a été observé 165 évènements (rechute locale, à distance ou cancer du sein controlatéral) : 67 sous létrozole, 98 sous placebo et 200 décès, 100 dans chaque bras. Le taux de survie sans évènement à 5 ans était donc de 95 % sous létrozole (IC 95 % = 93-96) et de 91 % sous placebo (IC 95 % = 89-93 ; p = 0,01). Il n'y a pas de différence en survie globale : 93 % sous létrozole *versus* 94 % sous placebo (p = 0,83). Le bénéfice du traitement prolongé repose essentiellement sur la survenue d'un cancer controlatéral (hazard ratio = 0,42 ; p = 0,007). Il faut noter que la différence en termes de métastase n'est que de 1,1 % entre les deux groupes. En fait, dans cette population, deux décès sur trois ne sont pas liés au cancer du sein. La toxicité associée au létrozole a été essentiellement osseuse avec 133 fractures sous létrozole contre 88 sous placebo (p = 0,001) ainsi que l'apparition d'une ostéoporose (p < 0,001). Les auteurs n'ont pas observé de différence en termes de qualité de vie [11].

II.c. Essai NSABP B 33

Cet essai voulait comparer après 5 ans d'exemestane *versus* un placebo. Il a été arrêté au vu des résultats de l'essai MA17 alors que 1 598 patientes avaient été randomisées. Après 4 ans de suivi, on notait une tendance statistiquement non significative en faveur de

l'exemestane (HR = 0,68 ; p = 0,007). Pour la survie sans rechute, la différence en valeur absolue était de 2 % (91 *versus* 89 %).

II.d. Essai ABCCSG 6a

Cet essai a comparé, chez des femmes ménopausées avec une tumeur RH+ antérieurement traitées pendant 5 ans par tamoxifène ± amniogluthétimide, 3 ans de traitement par anastrozole *versus* une absence de traitement. Huit cent cinquante-six patientes ont été inclues. La médiane de suivi était de 62,3 mois. Il a été mis en évidence un gain en survie sans évènement (rechute locale, cancer du sein controlatéral et métastases) en faveur de la prolongation du traitement (HR = 0,62 ; IC 95 % = 0,40-0,96 ; p = 0,031) [12].

Il faut noter que c'est essentiellement le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral qui est réduit dans ces essais et non la survenue de métastase, ce qui n'a pas tout à fait la même signification par rapport au bénéfice-risque. Une méta-analyse a été publiée, elle a repris 8 essais et montre, cependant, un bénéfice en survie globale (OR = 0,89 ; IC 95 % = 0,80-0,99 ; p = 0,03) [13].

Par rapport à la toxicité, l'augmentation de la durée des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne d'une majoration de l'ostéoporose et parfois de fractures ainsi que d'une hypercholestérolémie et de maladies cardiovasculaires, comme rapportées dans la méta-analyse comparant les inhibiteurs de l'aromatase au tamoxifène [14].

Des essais d'hormonothérapie prolongée ont été rapportés au congrès de San Antonio en décembre 2016 mais ne sont pas encore tous publiés :

- l'essai DATA a comparé, chez 1 912 femmes ménopausées avec une tumeur RH+ traitées initialement par 2 à 3 ans de tamoxifène, 3 ans *versus* 6 ans d'anastrozole. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice en survie sans maladie entre les deux bras (HR = 0,79 ; IC 95 % = 0,62-1,02 ; p = 0,07). Des analyses rétrospectives de sous-groupes suggèrent un bénéfice pour les patientes N+ avec une tumeur > T1 [14] ;
- l'étude IDEAL a inclus 1 824 patientes traitées initialement soit par 5 ans de tamoxifène soit par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase soit par une séquence tamoxifène/inhibiteurs de l'aromatase également pour 5 ans. Ces patientes étaient randomisées entre 2,5 ou 5 ans de létrozole. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice en termes de survie sans maladie, ni à partir de la randomisation (HR = 0,96 ; IC 95 % = 0,76-1,20 ; p = 0,70),

ni à partir de 2,5 ans de traitement par létrozole (HR = 0,88 ; IC 95 % = 0,64-1,21 ; p = 0,43). Là encore, le traitement de 5 ans de létrozole a permis une réduction de 1 % de survenue d'un cancer du sein controlatéral par rapport à 2,5 ans de traitement [15] ;

– l'essai NSABP B42 comparait, chez 3 923 patientes ménopausées avec une tumeur RH+ initialement traitées par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ou 5 ans d'une séquence tamoxifène puis inhibiteurs, 5 ans de létrozole à un placebo. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie sans maladie ($p < 0,0418$) [16]. Il a été rapporté un excès d'accidents vasculaires artériels.

III. ET SI ON PARLAIT D'OBSERVANCE ?

Laetitia Huart a effectué une méta-analyse reprenant 26 études d'hormonothérapie. Elle a pu conclure que l'observance passait de 79,6 % à un an à 68,3 % à 5 ans. Ces chiffres varient en fonction du type de traitement : pour le tamoxifène de 79,2 % à 64,6 % et pour les inhibiteurs de l'aromatase de 80,1 % à 71,8 %, avec, donc, un taux de non observance allant de 13,6 % à un an à 40,9 % à cinq ans [17]. Dans une revue antérieure, Murphy retrouvait que le taux de discontinuation variait de 31 à 73 % à la fin des 5 ans [18]. Dans une étude coréenne, Hye-Suk Lee retrouve cette perte d'observance au fil du temps (79,5 % à un an, 63,7 % à trois ans, 57,1 % après 5 ans) et retrouve un taux d'adhérence au traitement plus faible en cas d'hormonothérapie étendue au-delà de 5 ans : 49 % *versus* 72,5 % ($p < 0,001$). Les raisons de la non observance étaient liées aux effets indésirables des traitements et notamment les douleurs musculosquelettiques [19].

Avant même de prolonger les traitements, il est donc important de convaincre nos patientes de l'intérêt de déjà poursuivre l'hormonothérapie pendant 5 ans.

IV. CHEZ QUI AUGMENTER LA DURÉE DU TRAITEMENT ?

Au vu des résultats des études publiées, il semble logique de proposer une hormonothérapie de plus longue durée chez les patientes qui ont un envahissement ganglionnaire, ce d'autant qu'elles la tolèrent correctement.

Mais des patientes N- vont également rechuter tardivement. On aimerait bien savoir lesquelles ! Certaines signatures génomiques semblent nous donner des renseignements sur le devenir à long terme et avoir un pouvoir de prédiction des rechutes tardives.

– Le test PAM50 a été évalué chez 2 137 femmes avec une tumeur RH+ pour déterminer s'il avait une valeur prédictive des rechutes qui surviennent au-delà de 5 ans, notamment chez les patientes N-. Dans cette étude, cette signature apporte des informations supplémentaires sur le risque de rechute tardive par rapport aux données cliniques usuelles [20].

– Le test endopredict (EPClin) a également été effectué dans cette situation : 1 702 patientes RE+, HER2- (ABCSG 6 et 8) ont été traitées par 5 ans d'hormonothérapie. EPClin a pu mettre en évidence deux groupes avec, à 10 ans de suivi, 98,2 % de survie sans métastase dans le groupe à bas risque *versus* 87,69 % (HR de risque de rechute au-delà de 5 ans = 6,25 ; IC 95 % = 2,72-14,36 ; $p < 0{,}001$) [21]. Une durée de 5 ans d'hormonothérapie semblait donc suffisante en cas d'EPClin bas. Ce test semble plus performant qu'oncotype DX pour prédire ce type de rechute [22].

– Le BCI (*Breast Cancer Index*) semble également intéressant pour mettre en évidence le risque de rechutes tardives, les patientes N- traitées par tamoxifène, et avec un BCI bas, avaient un risque de rechute au-delà de 5 ans inférieur à 5 % [23]. Ce test a été comparé à oncotype DX et à IHC4 dans la population Trans ATAC et s'est avéré le plus performant pour mettre en évidence la population à risque de rechute [24].

– Mittempergher a également rapporté, sur une petite série de patientes, une signature génomique qui permettrait de différencier les patientes à risque de rechutes tardives [25].

CONCLUSION

Les études publiées vont dans le sens d'une efficacité supplémentaire d'une hormonothérapie prolongée chez les patientes qui présentent initialement un envahissement ganglionnaire. On espère que des études prospectives permettront de valider les signatures génomiques pour nous aider à déterminer quelles sont les patientes dont la tumeur est RH+ et qui sont à risque de rechute tardive. La décision de poursuivre l'hormonothérapie doit se faire en collaboration avec la patiente, en fonction de la tolérance du traitement déjà institué et de la qualité de vie (bouffées de chaleur, arthralgies, sécheresse vaginale, libido…), ainsi que d'un éventuel désir de grossesse chez les femmes non ménopausées.

Déclaration publique d'intérêt

Marc Espié, Stéphanie Bécourt, Florence Ledoux : AstraZeneca, Novartis, Pfizer.

Bibliographie

[1] Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors *versus* tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28: 509-18.

[2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771-84.

[3] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001;93:456-62.

[4] Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996;88: 1828-33.

[5] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five *versus* more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684-90.

[6] Cunningham H. Adjuvant treatment with tamoxifen. Informed consent and follow up in aTTom trial are inadequate. BMJ 1996;313:494.

[7] Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years *versus* stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-16.

[8] Gray RG, Rea D, Handley K, Jane S, Perry P, Earl HM, Poole CJ. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years *versus* stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(suppl):abstr 5.

[9] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, Amir E. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. PloS One 2014;9:e88238.

[10] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, *et al.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-71.

[11] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, *et al.* Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med 2016;375:209-19.

[12] Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, *et al.* Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007;99:1845-53.

[13] Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. Breast Cancer Res Treat 2013;140:233-40.

[14] Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:1299-309.

[15] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, *et al.* Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst 2018; 110(1).

[16] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Geyer CE, Fehrenbacher L. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to evaluate extended adjuvant endocrine therapy (5 years of letrozole) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant endocrine therapy: Initial results of NRG oncology/NSABP B-42. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016.

[17] Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. Breast Cancer Res Treat 2013;138:325-8.

[18] Murphy CC, Bartholomew LK,

Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2012; 134:459-78.

[19] Lee H-S, Lee J-Y, Ah Y-M, Kim H-S, Im S-A, Noh D-Y, Lee BK. Low adherence to upfront and extended adjuvant letrozole therapy among early breast cancer patients in a clinical practice setting. Oncology 2014;86:340-9.

[20] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, *et al.* Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015;33:916-22.

[21] Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, *et al.* The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013;109:2959-64.

[22] Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, *et al.* Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. J Natl Cancer Inst 2016;108.

[23] Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall P-L, Jankowitz RC, Fornander T, *et al.* Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. Clin Cancer Res 2013;19:4196-205.

[24] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, *et al.* Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013;14:1067-76.

[25] Mittempergher L, Saghatchian M, Wolf DM, Michiels S, Canisius S, Dessen P, *et al.* A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences. Mol Oncol 2013;7:987-99.

Les indications consensuelles des biomarqueurs tumoraux et des signatures moléculaires

E. Luporsi[1] *, C. Mathelin[2]
(Metz, Strasbourg)

Mots-clés : biomarqueurs, signatures d'expression multigénique, facteur pronostique, facteur prédictif

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une maladie de plus en plus fréquente, avec une incidence stable et une diminution continue de la mortalité. Du fait du dépistage organisé, les cancers du sein sont diagnostiqués à un stade plus précoce. Plus d'un tiers des cancers invasifs sont dépistés au stade I1a ou T1b et N0. La chimiothérapie (CT) adjuvante a permis la diminution des récidives et a amélioré la mortalité [1] ; cependant, ces

1. CHR Metz-Thionville - Hôpital de Mercy - Service d'oncologie médicale
1 allée du Château - 57000 Metz
2. CHRU Stasbourg - Hôpital de Hautepierre - Unité de sénologie
1 avenue Molière - 67200 Strasbourg

* Correspondance : e.luporsi@chr-metz-thionville.fr

données anciennes portent sur des tumeurs plus évoluées qu'actuellement. Les facteurs de décision thérapeutique sont les mêmes depuis plusieurs décennies, tels que taille tumorale, grade de la tumeur, âge de la patiente, envahissement ganglionnaire, prolifération tumorale, récepteurs hormonaux et surexpression d'HER2. À l'ère de la génomique, les caractéristiques tumorales devraient permettre de mieux sélectionner les patientes pouvant réellement bénéficier d'un traitement adjuvant, et éviter un traitement inutile qui, par ailleurs, a des effets secondaires à court, moyen et long terme.

I. CONTEXTE ACTUEL

Les critères anatomo-cliniques, basés sur des facteurs pronostiques et prédictifs, permettent de prendre une décision thérapeutique. Celle-ci fera toujours suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les facteurs prédictifs de réponse, tels que les récepteurs hormonaux positifs permettant de prescrire une hormonothérapie (HT), ou la surexpression d'HER2 permettant de prescrire le trastuzumab (TZ), ont considérablement amélioré la survie sans rechute et la survie globale des patientes.

Bien que le bénéfice du traitement adjuvant ait été largement démontré sur la réduction du risque de rechute et du taux de mortalité, les indications de la CT adjuvante dans certains groupes sont probablement portées en excès.

La question que se pose le clinicien est : dans quelle situation la CT est-elle inutile car elle n'apporte pas de bénéfice ou bien le bénéfice est faible et est inférieur au risque ?

Cette décision est basée sur des marqueurs pronostiques, connus depuis des décennies, et sur des marqueurs prédictifs.

La recherche des biomarqueurs (BM) biologiques, déterminés par des méthodes anatomopathologiques (immunohistochimie ou hybridation *in situ*), biochimiques ou par biologie moléculaire, permettrait de mieux identifier les femmes qui ne vont pas rechuter et donc pour lesquelles un traitement par CT ne serait pas nécessaire. *A contrario*, il serait possible d'identifier des patientes avec apparemment des facteurs de bon pronostic, mais dont la signature moléculaire objectiverait une pathologie agressive. Une telle stratégie poursuit donc un objectif important d'amélioration de la qualité de prise en charge des patientes.

Ces dernières années se sont développées des signatures d'expression multigénique (SEM) dont l'objectif est de guider la décision d'une CT adjuvante dans le cancer du sein précoce et ainsi de définir des outils d'aide à la décision.

Plusieurs tests ont été développés dans le champ du cancer du sein. Certains ont fait l'objet comme uPA-PAI1, Oncotype DX® et MammaPrint® de 2 rapports de l'Institut national du cancer (INCa) et de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) en 2009 et 2013 concluant à l'absence, pour Oncotype DX® et MammaPrint®, vu l'état des connaissances, d'une valeur ajoutée pronostique et/ou prédictive de réponse thérapeutique par rapport aux outils clinico-pathologiques existants [2, 3].

Actuellement, Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict et PAM50 sont prises en charge à titre dérogatoire dans le cadre de référentiels des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

II. DÉFINITIONS

Un **BM** est une caractéristique mesurable objectivement, qui représente un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

La qualité des **phases pré-analytiques et analytiques** de recherche de ces BM est essentielle. En effet, les conditions dans lesquelles se déroulent les phases pré-analytiques et analytiques impactent les résultats des BM. Elles sont à prendre en compte lors de toute application en pratique clinique : modalités de prélèvement, d'acheminement, de stabilisation (par congélation, liquide de préservation ou fixation) et de temps d'ischémie froide (délai entre le moment du prélèvement de l'échantillon et sa stabilisation biologique), tous sujets à traçabilité.

Les BM peuvent être définis par **leurs valeurs pronostique et prédictive** :

- la **valeur pronostique** d'un BM correspond à sa capacité à prévoir l'évolution clinique de la maladie en l'absence de traitement, et donc à identifier les patients à fort ou faible risque de rechute ;
- la **valeur prédictive** d'un BM renvoie à sa capacité de prédire la réponse à un traitement donné, et donc de distinguer les

patientes pouvant tirer bénéfice de ce traitement de celles pour lesquelles aucun bénéfice n'est *a priori* attendu. Démontrer le caractère prédictif d'un marqueur équivaut ainsi à démontrer l'utilité clinique du test l'identifiant, c'est-à-dire son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients, en aidant à la prise de décision dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique.

Un marqueur peut être considéré comme prédictif si 2 conditions sont remplies :

– être un modificateur de l'effet d'un traitement, c'est-à-dire prédire, en fonction de sa valeur, l'effet d'un traitement donné pour un critère de jugement donné ;
– montrer l'utilité clinique de la sélection des patients à traiter par l'identification du marqueur : optimisation de l'efficacité du traitement pour les patientes portant le marqueur, et absence d'intérêt du traitement chez les autres patientes, à qui il est donc inutile de l'administrer.

Ainsi, un **marqueur prédictif** montre un choix thérapeutique donc un bénéfice, un **marqueur pronostique** influence une décision thérapeutique en rassurant sur la prise de risque (ex : grade 1, bon pronostic et N+4, pronostic péjoratif).

Les facteurs prédictifs pour le cancer du sein sont :

– les récepteurs hormonaux (RH) : ils permettent de prédire la réponse à l'HT ;
– HER, la surexpression d'HER2 est un facteur prédictif de réponse au TZ et aux anti-HER2.

Il n'existe pas de **facteur prédictif de réponse** à la CT validé, cependant la **prolifération** est un marqueur de réponse immédiate à la CT.

Les méthodes d'évaluation d'un BM sont basées sur des **niveaux de preuve pronostique et/ou prédictive** (LOEI, LOEII ou LOEIII) [4].

L'utilité clinique d'un nouveau marqueur est définie par sa valeur ajoutée, c'est-à-dire une complémentarité de l'information par rapport aux marqueurs usuels (par exemple RH, HER2, KI67) et un rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de ce marqueur. Ainsi, on détermine un rapport défini par le nombre des effets secondaires de la CT évités sur le risque de récidive de cancer survenant malgré le classement en bon pronostic.

Les **études de corrélation** permettent de définir une valeur ajoutée qui est indépendante du niveau de preuve. Ainsi, une **corrélation faible** entre 2 marqueurs indique que chacun apporte une information spécifique ; une **corrélation forte** entre 2 marqueurs indique qu'il y a une redondance d'information.

Les **études médico-économiques** sont basées sur des principes permettant des conclusions robustes. Il est nécessaire :

- d'utiliser des données sources cliniques détaillées, avec un recul temporel important et suffisant pour réaliser des extrapolations de survie crédibles ;
- de réaliser des études menées de façon conjointe aux données cliniques (recueil prospectif des données de consommation de ressources et de données de qualité de vie) ;
- d'intégrer une mesure de l'incertitude autour du ratio coût-efficacité, en précisant de manière explicite les lois de distribution associées aux différents paramètres ;
- de réaliser une mesure précise des coûts sur des tarifs de remboursement et actualiser, au regard de l'évolution, les tarifs pratiqués (molécules génériques comme les taxanes).

L'intérêt des **études coût-efficacité** prend toute sa valeur lorsqu'un niveau de preuve élevé de la valeur pronostique et/ou prédictive est atteint.

Cette évaluation économique est basée sur 2 critères pour mesurer les résultats de santé des stratégies comparées :

- le nombre d'années de vie gagnées ;
- le nombre d'années de vie pondéré par la qualité de vie : QALY (*Quality Adjusted Life Years*), 1 QALY = 1 année en parfaite santé.

III. LES DIFFÉRENTS BM POUR LE CANCER DU SEIN

UPA/PAI-1 sont des enzymes impliquées dans les interactions entre la tumeur et son micro-environnement (cellules du stroma). L'analyse est réalisée en biochimie, sur broyat tissulaire tumoral, par immuno-analyse (technique ELISA).

Pour les patientes sans envahissement ganglionnaire, ces 2 marqueurs d'invasion ont un niveau de preuve élevé (LOE IA) pour la valeur pronostique de la survie sans récidive à 10 ans. Il reste à confirmer la valeur prédictive de réponse aux anthracyclines. Il n'y a pas de donnée médico-économique sur ces 2 marqueurs.

L'utilisation est parfois limitée par la nécessité d'un acheminement rapide du prélèvement au laboratoire d'anatomo-pathologie (dans un délai de moins d'une heure) et d'une congélation immédiate du tissu ; 6 lieux en France réalisent ce test en routine, à l'échelon local, régional ou inter-régional.

KI67, témoin de la prolifération, est un marqueur pronostique et de réponse immédiate à la CT. La fiabilité a été parfois mise en doute car il y avait un manque de consensus sur les modalités d'analyse du signal et l'utilisation du résultat du test. Des pistes susceptibles d'améliorer la concordance du score ont été définies dans le cadre du réseau Grand Est. Deux seuils, 10 % et 30 %, ont été définis. Il n'y a quasiment pas de discordances inter-observateurs dans les cas < 10 % et > 30 %. Il existe une zone grise entre 11 et 30 %, incertaine. Il est nécessaire d'utiliser des protocoles techniques d'immunohistochimie validés par des contrôles qualité internes et externes. Il est important de rendre compte de l'hétérogénéité tumorale de marquage et de ne pas se focaliser sur les hot spots, de sectoriser par plages de niveaux d'index différents et de signaler la présence d'une zone occupant une partie supérieure à 30 % de la surface tumorale et à index > 30 % [5, 6].

Oncotype DX® cible la prolifération, les RH, HER2 et l'invasion. Il s'agit d'un outil pronostique de récidive à 10 ans pour les tumeurs RE+, traitées par tamoxifène (TAM), sans envahissement ganglionnaire. La réponse est donnée avec 3 classes, un score faible, un score élevé et une zone intermédiaire. Deux essais prospectifs, TAILORx et RXPONDER ont pour objectif de valider la valeur pronostique et prédictive, pour les tumeurs RE+ sans envahissement ganglionnaire pour l'essai TAILORx, ou avec atteinte ganglionnaire pour l'essai RXPONDER. Ce test est commercialisé en France.

MammaPrint® est une SEM à 70 gènes impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse (inhibition de l'apoptose, prolifération cellulaire, invasion et angiogenèse). Elle a pour objectif de prédire le risque métastatique à 5 ans et permet une stratification des patientes en 2 risques : faible et haut. Certifiée par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2008 (pour les patientes avec âge < 61 ans, taille tumorale < 5 cm, pN0), elle a été étudiée pour des tumeurs RE+/RE- et pN0/N+ dans un essai prospectif MINDACT.

Pour Oncotype DX® et MammaPrint®, le rapport INCa 2013 montre que les valeurs pronostique et prédictive n'ont pas atteint, à ce jour, le niveau de preuve LOE1. Les données ne permettent pas de conclure à une valeur ajoutée de ces deux tests par rapport aux outils existants. Les données médico-économiques ne permettent pas de statuer sur le rapport coût/efficacité des stratégies utilisant ces tests dans la décision thérapeutique, compte tenu d'un niveau de qualité insuffisant pour la plupart des études et d'une forte incertitude mise en évidence

par les quelques études bien menées. Ces BM pourraient avoir une valeur pronostique ou prédictive dans d'autres sous-populations, notamment les patientes N+. Les données doivent encore être validées.

EndoPredict est un score évalué de façon rétrospective, montrant une valeur pronostique pour la récidive locale à 10 ans de tumeurs RE+/HER2- traitées par HT. Il se compose d'un score génomique (EP, variant de 0 à 15) auquel sont secondairement ajoutés la taille tumorale et le statut ganglionnaire (score EPclin, variant de 0 à 6). Le score EP génomique mesure le niveau d'expression de 8 gènes impliqués dans la carcinogenèse.

PAM50 concerne les tumeurs RH+/HER2-, de stade précoce avec ou sans envahissement ganglionnaire. Il fournit le sous-type intrinsèque (luminal A/B, HER2, basal-like) et le risque de récidive à 10 ans en mesurant les niveaux d'expression de 50 gènes et établit un risque de rechute ROR (*Risk of Relapse*) allant de 0 à 100. La taille tumorale et le statut ganglionnaire sont également intégrés. Ce test bénéficie de l'autorisation de la FDA.

Genomic grade index **(GGI)**, fondé sur 97 gènes permet de prédire le risque de rechute à distance, classé en 2 groupes de risque de rechute (bas, genomic grade 1 ; élevé, genomic grade 3), avec une zone grise intermédiaire.

Le *Breast Cancer Index* combine 2 signatures. La 1re, HOXB13/IL17BR, validée pour des patientes atteintes de tumeur RE+ pN0 traitée par TAM, est associée à un risque accru de rechute. La seconde *Molecular Grade Index* divise les grades 2 en faible et haut risque de rechute. Il s'agit d'un index prédictif pour l'HT au-delà de 5 ans (risques de métastase à 5 ans et à 10 ans). Il comprend 5 gènes.

IHC4 permet l'évaluation du risque métastatique à 10 ans et de l'indication de CT chez des patientes opérées et ayant 5 ans d'HT. Ce score est basé sur les 4 marqueurs traditionnels RE, RP, HER2 et Ki67 et l'ajout d'un score clinique (N, taille, grade, âge). En fonction du résultat, il serait possible d'économiser une CT à une patiente sur quatre.

La *stem cell signature*, type « cellule souche », comprend 186 gènes présents dans une sous-population CD44+/CD24- possédant un fort potentiel métastatique, pour des tumeurs RE+ de grade II.

La signature AmpliChip CYP450, validée par la FDA, prédit l'efficacité de l'HT en identifiant les polymorphismes du cytochrome P450, enzyme catalysant le TAM.

Le CSR (***Core Serum Response***), signature du stroma (512 gènes liés aux fibroblastes), prédit la survenue de métastases.

Micro-ARN est une signature de 7 micro-ARN circulant dans le sérum, associée à des tumeurs RE+ de mauvais pronostic ou des tumeurs de phénotype triple-négatif.

Le taux des cellules tumorales circulantes (**CTC**) pourrait apporter des éléments pronostiques et pourrait aider à la décision thérapeutique. Des essais cliniques sont en cours.

IV. LES LIMITES DES SEM

IV.a. La nature du tissu fixé au formol ou tissu congelé

Au début, seul le tissu congelé a été testé, car l'ARN tumoral se fragmente lors des étapes de fixation et d'inclusion en paraffine. Des adaptations récentes ont permis des améliorations pour les étapes de fixation au formol [7].

IV.b. La comparaison des SEM entre elles

Ces signatures partagent peu de gènes en commun. Il est impossible de les comparer entre elles.

Il est à signaler qu'**aucune SEM n'a de valeur lorsque les gènes liés à la prolifération** sont exclus.

IV.c. Les traitements préopératoires et néoadjuvants

Les traitements préopératoires et néoadjuvants ne peuvent pas être pris en compte, car l'utilisation d'une signature moléculaire sur le reliquat tumoral n'est pas opportune, en raison des modifications tissulaires liées aux traitements.

Les résultats **en situation métastatique** sont difficiles à expliquer. Les sous-types moléculaires, définis par la signature PAM50 sur matériel métastatique, sont pronostiques de la survie après récidive ; par contre, les signatures 21 gènes et 70 gènes sur du matériel métastatique n'ont pas montré d'association utile avec la survie.

V. DISCUSSION

Il semble à l'avenir nécessaire d'intégrer les SEM dans la décision thérapeutique. Ainsi, il est important de mieux définir les critères de prescription de ces tests, actuellement en évaluation dans des cas restreints. Le recensement dans une base commune de tous les tests effectués dans le cadre de ces nouvelles prescriptions encadrées par le RIHN, avec mise en place d'un essai multicentrique randomisant les patients sur 4 différentes SEM, devrait permettre de répondre, en France, à cette question particulièrement récurrente sur l'utilité clinique au quotidien.

V.a. Les RIHN et la stratégie actuelle

En 2016, le RIHN a intégré, dans ses remboursements, les SEM (Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict, PAM50) pour un montant de 1 849,50 euros dans 3 indications :

– évaluation de la probabilité de récidive à distance à 10 ans (évaluation pronostique) ;
– évaluation du bénéfice anticipé de la CT adjuvante (évaluation prédictive) ;
– classification moléculaire de la tumeur.

Les RIHN sont un pilier de soutien à l'innovation et sont conditionnés par un recueil prospectif et comparatif des données et représentent un mécanisme de prise en charge conditionnel.

V.b. Définition de la population cible

Le diagnostic *in vitro* **pour l'identification** de la SEM pronostique du cancer du sein est indiqué chez les patientes ayant un cancer du sein opéré, en tant que test permettant de préciser la stratégie thérapeutique et de fournir une évaluation du pronostic à 10 ans :

– l'**indicateur pronostique** de survie sans récidive à distance à 10 ans chez les femmes post-ménopausées souffrant d'un cancer du sein, avec RH+ sans envahissement ganglionnaire, de stade I ou II, à traiter avec une HT adjuvante en monothérapie, avec utilisation conjointe d'autres facteurs clinico-pathologiques ;
– l'**indicateur pronostique** de survie sans récidive à distance à 10 ans chez les femmes post-ménopausées souffrant d'un cancer du sein avec RH+, à ganglions lymphatiques positifs (1 à 3 ganglions positifs ou au moins 4 ganglions positifs) de stade II ou IIIA à traiter avec une HT adjuvante en monothérapie, avec utilisation d'autres facteurs clinico-pathologiques.

CONCLUSION

Le clinicien souhaite un test simple, fiable, reproductible, avec un coût abordable. Ces tests décrits ont des circuits variés, sont faits dans un centre international, national, régional ou local.

Ainsi, les RIHN, mis en place par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du développement de l'innovation en santé, offre un dispositif pérenne de soutien à la biologie moléculaire et à l'anatomo-cytopathologie, permettant ainsi la prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants. Il s'agit d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique de ces actes innovants. Ces données faciliteront leur évaluation ultérieure par la Haute Autorité de santé (HAS), en vue d'une prise en charge par la collectivité.

La feuille de route de la HAS, dont l'objectif est l'évaluation des SEM guidant l'indication d'une CT adjuvante dans le cancer précoce du sein, avec des outils d'aide à la décision du prescripteur, devra faire l'analyse des données clinico-biologiques au moyen d'un guide méthodologique et permettre ainsi de définir dans les prochaines années la place des signatures.

Déclaration publique d'intérêt

Les liens d'intérêt des auteurs peuvent être consultés sur le site Transparence santé : *https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/rechercheBeneficiaires*

Bibliographie

[1] Palmieri C, Jones A. The 2011 EBCTCG polychemotherapy overview. Lancet 2012; 379(9814):390-2.

[2] uPA/PAI-1, Oncotype DX™, Mamma Print® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein, collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.

[3] uPA/PAI-1, Oncotype DX™, Mamma Print® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein - Synthèse, collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.

[4] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009;101(21):1446-52.

[5] *http://www.afaqap.org/index-ki67/*

[6] Luporsi E, André F, Spyratos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, *et al.* Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat 2012;132,895-915.

[7] Joyon N, Lacroix-Triki M. Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2016. Correspondances en Onco-Théranostic 2007;VI:23-9.

Quand proposer une préservation de la fertilité en cas de cancer du sein ?

N. Chabbert-Buffet [1,2,3] *, E. Mathieu d'Argent [1,2,3], L. Selleret [1,2,3], F. Kante [1,2,3], M. Prades [2,3,4], V. de Larouziere [2,3,4], R. Levy [2,3,4], J.M. Antoine [1,2,3], E. Daraï [1,2,3] (Paris)

Résumé

Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein représentent 5 à 10 % des nouveaux cas de cancer du sein chaque année. La chimiothérapie, mais aussi le délai avant validation de la possibilité de grossesse et le traitement anti-hormonal sont des facteurs de risque d'infertilité après un cancer du sein. Les différentes stratégies devraient être discutées le plus tôt possible avec les patientes afin de faciliter leur prise de décision concernant la préservation de fertilité. La place des différentes stratégies en fonction du programme de traitement oncologique, ainsi que différentes situations concernant l'âge, le statut génétique, la parité, la date du cycle au moment de la prise en charge sont discutées.

Mots clés : cancer, sein, fertilité, préservation, qualité de vie, information

Hôpital Tenon - AP-HP - Université Pierre et Marie Curie Paris 6
4 rue de la Chine - 75020 Paris
1. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
2. Centre clinico-biologique d'AMP
3. Plateforme de préservation de la fertilité
4. Laboratoire d'AMP CECOS

* Correspondance : nathalie.chabbert-buffet@aphp.fr

INTRODUCTION

Les femmes de moins de 40 ans représentent 5 à 10 % des patientes présentant un cancer du sein. La prise en charge de ce cancer du sein va interférer avec leur fertilité potentielle selon deux mécanismes éventuels : l'impact ovarien de la chimiothérapie et le délai avant qu'une grossesse soit « autorisée » par l'équipe oncologique, notamment en cas de tumeur exprimant les récepteurs à l'estradiol et/ou à la progestérone nécessitant un traitement anti-hormonal, en principe pour 5 ans au minimum.

L'information sur la préservation de la fertilité (PF) est donc un des éléments du processus d'annonce d'un cancer du sein chez toute femme ayant potentiellement un désir de grossesse et devant recevoir une chimiothérapie et/ou être exposée, du fait du délai avant la mise en œuvre d'une grossesse, à un risque de diminution de sa fertilité, ainsi que le recommandent le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Institut National du cancer (INCa) en 2010 et avec le plan cancer 2014-2019.

La mise en œuvre d'une éventuelle PF sera ensuite réalisable ou non en fonction de facteurs propres à la tumeur et à sa prise en charge, et en fonction de la réserve ovarienne de la patiente, dont les meilleurs marqueurs actuellement sont l'âge, le taux d'hormones anti-müllériennes (AMH) et le compte folliculaire antral échographique. La patiente et, éventuellement, son conjoint seront informés des taux de succès de chaque stratégie de PF envisageable compte tenu du programme thérapeutique. La prise en charge du cancer du sein ne doit pas être mise en péril par la stratégie de PF.

Enfin, au cours de cette consultation dédiée à la fertilité, le point de la contraception indispensable pendant le traitement du cancer est également (ré)abordé.

I. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES CONCERNANT LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

L'INCa a inscrit en 2010, dans ses recommandations de prise en charge, que tout adolescent devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informé des risques des traitements et des possibilités de PF.

Le CNGOF a précisé, dans ses recommandations de prise en charge de l'infertilité de 2010, que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques des traitements et des possibilités de PF.

Le plan cancer 2014-2019 prévoit de systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de PF, notamment chez les enfants et les adolescents (objectif 7 : « *Assurer des prises en charge globales et personnalisées /fluidifier les parcours de soin* », action 7.2 : « *Adapter et renforcer le dispositif d'annonce* », « *aborder, lorsque c'est pertinent, la problématique de la préservation de la fertilité, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique* »). Ce positionnement précise donc le moment de l'information, mais laisse une large place à la définition de la population cible par les équipes oncologiques. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque la patiente le souhaite, elle est adressée à un spécialiste de la reproduction compétent en PF. L'information, concernant l'impact de la prise en charge du cancer sur la fertilité, est donc très largement recommandée et systématiquement proposée a priori avant 40 ans. La question de l'âge limite est un sujet délicat dans le contexte. La survenue d'un cancer du sein amène les femmes à se reposer la question d'une grossesse, à la quarantaine notamment. Les données disponibles en dehors du contexte du cancer du sein suggèrent que des naissances peuvent être obtenues à partir d'ovocytes cryopréservés par vitrification chez des femmes de 44 ans [1]. L'acceptation du traitement du cancer du sein peut être fortement impactée par le désir de grossesse ultérieur. L'information détaillée des ressources disponibles, de leur efficacité attendue pour une patiente donnée en fonction de son potentiel de réserve ovarienne, en s'appuyant sur la réalisation en temps réel d'une échographie pour compte folliculaire antral, peut permettre également de faire mieux accepter la décision éventuelle de ne pas recourir à une PF avant le traitement du cancer.

II. CADRE LÉGAL DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ, INFORMATION ET CONSENTEMENT

En France, la PF s'inscrit dans le cadre de la loi de bioéthique de 2004 et de l'article L2141-11 du Code de la santé publique, modifié par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011, art. 32 :

« *Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle. Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article* ».

Le paragraphe III-4.1., *Information et consentement,* de l'annexe de l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008, relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, prévoit les dispositions suivantes : « *III-4.1. Information et consentement. Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinal. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée. Le patient, le titulaire de l'autorité parentale, s'il s'agit d'un mineur, ou le tuteur, si la personne est placée sous tutelle, donne par écrit son consentement* ».

III. IMPACT DU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN SUR LA FERTILITÉ

La chimiothérapie est le principal facteur impactant la fertilité ultérieure. De manière générale, les facteurs prédictifs d'altération de la fonction ovarienne après chimiothérapie sont le type de chimiothérapie (molécules, doses, durée, séquences d'administration), l'âge de la patiente au moment de la chimiothérapie (notamment au-delà de 35 ans), le bilan de réserve ovarienne initial, sachant que celui-ci peut être temporairement

altéré dans le contexte carcinologique, mais ceci est rarement le cas pour le cancer du sein, ou du fait de traitements anti-gonadotropes préexistants [2].

Les chimiothérapies utilisées dans le cadre du cancer du sein actuellement, en général une combinaison de 5 fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide, font partie de la classe de composés à risque potentiel selon les doses cumulées (Tableau I) [3, 4]. Ces composés sont associés en général aux taxanes, dont l'impact est moins bien évalué mais potentiellement délétère [5].

Les facteurs de risque d'infertilité s'ajoutent à ces facteurs prédictifs : surpoids ou obésité, tabagisme, et bien sûr facteurs tubaires et masculins. Dans le cadre du traitement du cancer du sein, la prise en charge prospective des anomalies pondérales et du tabagisme est également importante pour le pronostic global de la patiente.

Le traitement anti-hormonal, indiqué pendant 5 à 10 ans dans le traitement de certains cancers du sein, implique une contre-indication à la grossesse. Ainsi, la mise en différé d'un projet de grossesse s'associera à un déclin physiologique de la fertilité, y compris en absence de chimiothérapie associée, et en particulier si la réserve ovarienne initiale n'est pas élevée. La discussion de la PF est importante dans ce cas particulier également, car les inquiétudes de la patiente interfèrent avec sa compliance au traitement par tamoxifène [6, 7]. L'interruption du traitement par tamoxifène pour permettre de conduire une grossesse, suivie éventuellement de reprise du traitement, est en cours d'évaluation dans l'étude POSITIVE (NCT02308085).

Tableau I - Classification des chimiothérapies (CT) par risque de gonadotoxicité [4]

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

IV. QUELLES STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ?

Une première stratégie consisterait à protéger les ovaires pendant la chimiothérapie, en les mettant au repos. Dans le cadre du cancer du sein, seuls les analogues de la GnRH sont actuellement utilisables. Les données disponibles montrent une reprise de la fonction ovarienne après la chimiothérapie, plus fréquente en cas d'utilisation concomitante des analogues de la GnRH. Les données récentes suggèrent un effet protecteur des analogues de la GnRH, avec un taux de grossesse supérieur chez les femmes ayant reçu un traitement par analogues de la GnRH pendant la chimiothérapie [8], mais cette étude est très critiquée. Par ailleurs, l'impact des analogues de la GnRH sur le pronostic du cancer du sein n'exprimant pas les récepteurs hormonaux est favorable. Les analogues de la GnRH peuvent, en revanche, être mal tolérés en raison de bouffées de chaleur. Leur utilisation au-delà de 6 mois sans adjonction d'estrogènes peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse.

Les pistes d'avenir comportent la co-administration de composés régulant l'activation ovocytaire, l'apoptose ou l'angiogenèse [9].

Globalement à ce jour, cette stratégie ne peut donc pas être proposée exclusivement à une femme désirant une grossesse.

La PF repose donc essentiellement sur la cryopréservation ovocytaire. En cas de désir de grossesse présent immédiatement avant le diagnostic du cancer, une cryopréservation embryonnaire peut être discutée.

La cryoconservation d'ovocytes matures s'adresse aux patientes pubères, permettant des taux de naissance de 8 % par ovocytes congelés en vitrification. Le recueil d'ovocytes matures nécessite une stimulation hormonale, donc un intervalle libre de 2 à 3 semaines avant le début du traitement oncologique. D'autre part, du fait de l'augmentation des taux d'estradiol, un impact sur l'évolution de la maladie est possible. Différents protocoles visant à pallier ce risque sont actuellement en cours d'évaluation et sont discutés plus loin. La possibilité d'une stimulation par gonadotrophines est donc discutée avec l'équipe oncologique au cas par cas. Le recueil ovocytaire se fait par voie transvaginale échoguidée sous anesthésie locale ou générale. Chez les patientes vierges, le monitorage de la stimulation peut avoir lieu par voie sus-pubienne, si l'échogénicité de la patiente s'y prête, et la ponction réalisée sous AG après accord de la patiente. L'absence de

rapports préalables n'est donc pas un obstacle de principe à cette prise en charge, qui peut être abordée avec la patiente.

La vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne constitue la technique la mieux établie de PF féminine ; elle est systématiquement envisagée si elle est compatible avec le programme de traitement et la pathologie. En cas d'exposition préalable à une chimiothérapie, un délai de 6 mois doit être respecté.

La cryoconservation embryonnaire s'adresse aux patientes adultes, en couple, envisageant un projet parental. Il s'agit d'une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) bien maîtrisée, offrant environ 20 % de chance de grossesse par transfert d'embryon [10]. Le choix de la technique de fécondation des ovocytes matures fera appel, en fonction des paramètres spermatiques, à une fécondation *in vitro* (FIV) conventionnelle ou à une FIV avec microinjection intracytoplasmique (ICSI).

La cryoconservation embryonnaire implique une PF du couple dont les deux membres doivent faire une demande d'AMP conjointe. Ils sont informés que les embryons ne pourront être réutilisés qu'à la suite de leur demande conjointe. En cas de séparation du couple ou décès du conjoint, les embryons sont inutilisables.

La cryoconservation d'ovocytes maturés *in vitro* (MIV) est une technique encore en cours d'évaluation, puisque très peu d'ovocytes ont déjà été utilisés, notamment dans le contexte oncologique [11]. La qualité d'embryons obtenus à partir d'ovocytes maturés *in vitro* semble moins bonne et la cinétique de développement modifiée ; toutefois, le taux de grossesses et de naissances est similaire, dans de courtes séries rétrospectives menées en dehors du contexte oncologique [9].

La MIV s'adresse aux patientes pubères ayant une réserve ovarienne satisfaisante, puisqu'il a été démontré que le nombre d'ovocytes matures obtenu était de l'ordre de 50 % par rapport au compte des follicules antraux [12].

La MIV ne nécessite pas ou peu de stimulation ovarienne et peut donc être proposée sans délai et en cas de lésion hormono-dépendante. Les ovocytes recueillis par voie transvaginale sous contrôle échographique seront maturés au laboratoire de biologie de la reproduction, en vue d'une vitrification d'ovocytes matures. Des embryons peuvent également être obtenus (et cryopréservés) à partir de ces ovocytes maturés *in vitro*. Enfin, la MIV peut être associée à une cryoconservation de tissu ovarien.

La cryoconservation de tissu ovarien (Tableau II) est également encore expérimentale et peut être proposée exclusivement ou en complément des techniques de cryoconservation ovocytaire chez les

patientes pubères. Des ovocytes immatures peuvent également être recueillis *ex vivo*, à partir du tissu ovarien (2 naissances rapportées dans la littérature) en vue de MIV.

Tableau II - Présentation synthétique des techniques de cryoconservation

Cryoconservation	Résultats	Limites
Embryon	20 % de naissance/embryon congelé	Patiente pubère partenaire Stimulation ovarienne : délai 2 semaines hyperestrogénie Ponction ovarienne
Ovocyte mature (congélation par vitrification)	5,7 % naissance/ovocyte congelé, 34 % naissance par embryon transféré Minasi M. *et al.* ESHRE 2009 (O-221) en cours de réévaluation	Patiente pubère stimulation ovarienne : délai 2 semaines hyperestrogénie Ponction ovarienne
Ovocyte immature et maturation *in vitro* (embryon possible)	5 000 naissances (monde)	Patiente pubère Ponction ovarienne Fragilité cytoplasme et fuseau [20]
Cortex ovarien	Nombreux follicules primordiaux 60 naissances (monde) 21 % de grossesse en moyenne [13, 14, 21-23] Des ovocytes immatures peuvent être obtenus lors de la préparation des fragments de cortex et maturés *in vitro* puis vitrifiés [24]	Laparoscopie Micrométastases [25] Risque de réintroduction de la maladie

L'évaluation du risque d'atteinte ovarienne métastatique doit faire l'objet d'une discussion avec les oncologues préalablement à l'information des patientes.

Le prélèvement d'un lambeau d'ovaire a lieu sous cœlioscopie. L'utilisation de techniques d'ultracision, mais surtout idéalement de résection au ciseau froid, est préférée à l'utilisation d'énergies mono ou bipolaires. Après le prélèvement, le tissu doit parvenir rapidement au laboratoire de biologie de la reproduction dans des conditions de transport contrôlées, avec examen anatomopathologique de la médullaire ovarienne et d'un fragment de cortex pour recherche de localisation de la maladie (idéalement par biologie moléculaire, si existence d'un marqueur spécifique). Une quantification de la réserve ovarienne par comptage des follicules par mm^2 est effectuée.

La réimplantation des fragments ovariens cryoconservés relève actuellement encore du domaine de la recherche clinique (PHRC DATOR, par exemple). Environ 80 naissances sont survenues à travers le monde après réimplantation de cortex prélevé à l'âge adulte, soit spontanément, soit après FIV, avec un taux moyen de grossesses toutes indications confondues (carcinologiques ou non) de 21 % (8-30 % en

fonction des équipes) [13-15]. Les données récentes néerlandaises montrent que 31 % des 32 femmes présentant un cancer et désirant une grossesse ont eu un enfant après réimplantation de cortex [16]. Trois rechutes sont survenues, sans mise en évidence d'un lien avec la greffe de cortex ovarien.

La folliculogenèse *in vitro* à partir de fragments de cortex, consistant à induire *in vitro* une croissance folliculaire et une maturation ovocytaire, en est encore au stade de la recherche chez l'humain (de même que la culture de follicule isolé purgé des cellules tumorales).

Des naissances ont été décrites chez la souris et de plus gros mammifères et des travaux sont actuellement en cours sur du tissu ovarien humain. Des études sont également en cours sur l'ovaire artificiel [17] et la culture en 3D [18], en utilisant une matrice extracellulaire dans laquelle sont placés les follicules [19].

V. QUELLES LIMITES EN TERMES DE RÉSERVE OVARIENNE ?

La prédiction de la réserve ovarienne après un traitement pour cancer du sein, qui serait le marqueur idéal pour nous guider dans les conseils à donner aux patientes, reste actuellement difficile. Elle dépend de la nature du traitement et des facteurs liés à la patiente, tels que l'âge et la réserve ovarienne initiale, le tabagisme, les antécédents de chirurgie ovarienne et les facteurs génétiques. Ceux-ci vont faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un PHRC (PHRC ESIGON).

Dans le contexte de l'urgence, l'âge et le compte folliculaire antral sont le plus souvent les premiers éléments pris en compte pour évaluer la réserve ovarienne [26], le dosage d'AMH n'étant pas forcément disponible en temps utile.

Les dosages d'AMH seraient un prédicteur fiable de la fonction ovarienne post-chimiothérapie [27] évaluée sur l'aménorrhée post-chimiothérapie. Plus récemment, Hamy *et al.* ont tenté de corréler les taux d'AMH pré-chimiothérapie avec les taux de grossesse, sans montrer de relation [28]. Par ailleurs, les taux d'AMH peuvent être impactés notamment par la prise prolongée d'estroprogestatifs, encore en cours ou arrêtés récemment lors du bilan, et ainsi être sous-estimés (-9 à -30 %) lors du bilan initial [29], au même titre que le compte folliculaire antral (-11 à 25 %) et le volume ovarien (-45 à 54 %).

En pratique, compte tenu des données encore limitées et de la difficulté liée au contexte, chaque centre adapte sa prise en charge au cas par cas, en concertation multidisciplinaire, sans qu'un consensus national ait été défini. La patiente informée des risques et des chances de grossesse ultérieure est conduite à renoncer si le nombre d'ovocytes attendus, une fois précisée la technique d'obtention qui sera applicable, est trop faible (par exemple, < 5 à 7, des calculs mathématiques ayant évalué à 15 ou 20 le nombre d'ovocytes congelés nécessaires à l'obtention d'une grossesse). Cette notion est particulièrement importante lorsqu'une MIV est envisagée, compte tenu des taux moyens de maturation *in vitro* [30]. La congélation de cortex ovarien, initialement réservée aux patientes devant recevoir une chimiothérapie stérilisante uniquement (en hématologie notamment), est maintenant proposée également aux femmes traitées pour un cancer du sein, compte tenu des données rassurantes sur le risque de réintroduction de la maladie lors de la greffe et sur les résultats en termes de grossesse [31-35], et, pour certaines, elle est systématiquement proposée en cas de prise en charge en MIV [30].

VI. QUAND PROPOSER LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS LE PROGRAMME DE TRAITEMENT ?

Du point de vue des médecins, la chronologie de cette PF a un impact significatif sur la prise en charge. En effet, les résultats des différentes techniques de préservation offrent aux patientes des chances variables d'avoir un enfant. Or, le manque de temps peut amener à ne pas pouvoir offrir la technique la plus adéquate. En effet, la priorité est donnée à la prise en charge oncologique, l'équipe d'AMP devra donc s'adapter au temps qui lui est donné par l'équipe oncologique pour la PF. Globalement, l'information est donc, comme prévu par le plan cancer, donnée idéalement lors de l'annonce.

En cas de chimiothérapie néo-adjuvante, une MIV, associée à un prélèvement de cortex, sera proposée avant le début de la chimiothérapie.

En cas de chimiothérapie adjuvante, ou en cas d'hormonothérapie prévue chez une femme risquant un impact sur sa fertilité du fait de son âge, une stimulation est proposée entre la chirurgie et le début du traitement systémique. En général, il n'est pas possible de procéder à deux cycles de stimulation compte tenu des délais recommandés entre chirurgie et chimiothérapie.

Une combinaison de ponction pour maturation *in vitro*, suivie d'un cycle de stimulation, peut être proposée pour augmenter les chances de cryopréservation.

Enfin, certains auteurs recommandent de maturer *in vitro* les ovocytes immatures recueillis à l'issue d'un cycle de stimulation [36].

Du point de vue des patientes, l'une des principales difficultés exprimées réside dans le manque de temps pour prendre les décisions, et l'apport d'une information dans un programme dédié [37-39]. Compte tenu du nombre d'indications à fournir et de leur complexité, une première information très précoce dans le processus, même si le programme de traitement n'est pas entièrement défini, n'est pas inutile.

VII. QUAND EFFECTUER UNE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ EN FONCTION DU CYCLE MENSTRUEL ?

La chronologie de la stimulation pour cryopréservation ovocytaire entre la chirurgie et la chimiothérapie peut être contrainte dans le temps. Les protocoles appliqués en assistance médicale à la procréation, qui incluent en général un replacement embryonnaire en fin de procédure, tiennent compte de la nécessité de synchronisation de l'endomètre et de l'embryon. Dans le contexte de la PF, cette contrainte n'est pas présente. Le concept de « random start » a donc été évalué, montrant que l'on peut débuter une stimulation ovocytaire à tout moment du cycle [40]. Par ailleurs, lorsque l'on procède à une ponction d'ovocytes immatures en vue de maturation *in vitro*, les taux d'ovocytes matures obtenus sont similaires, que la procédure ait lieu en phase folliculaire ou en phase lutéale [41]. La date dans le cycle menstruel ne doit pas décourager d'adresser une patiente pour une PF. En absence de stimulation, l'ensemble de la prise en charge peut se limiter à 48 h en cas d'urgence, n'ayant ainsi pas d'impact sur le traitement dans le cadre du cancer du sein.

VIII. PARITÉ, GROSSESSE ET PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ?

Beaucoup plus rarement, la patiente est enceinte au diagnostic, en tout début de grossesse, avec une indication de chimiothérapie urgente et d'interruption de grossesse. Récemment, nous avons pris en charge une femme de 37 ans primigeste à 7 SA, avec envahissement ganglionnaire important. Une interruption de grossesse a été indiquée. La patiente a pu, au cours de la même anesthésie générale, bénéficier d'une interruption de grossesse, d'une ponction ovocytaire en vue de MIV et d'un prélèvement de cortex. Neuf ovocytes matures ont été obtenus à partir de 10 ovocytes ponctionnés et 10 fragments de cortex ont été cryopréservés également. En dépit de la difficulté de cette situation, le fait de contre-balancer l'interruption de grossesse par un geste de cryopréservation concomitant a rendu la procédure plus acceptable et a rassuré le couple.

Une autre question rencontrée concerne la légitimité d'offrir une PF à une femme ayant déjà des enfants. Celle-ci relève plus de l'éthique et de la philosophie sans doute. Compte tenu des données disponibles, incluant celles concernant la qualité de vie et l'acceptation du traitement, d'une part, et les interférences de ces procédures avec la prise en charge du cancer, d'autre part, il n'y a aucune raison de limiter la proposition de préservation de la fertilité aux femmes nullipares (ou paucipares). Une fois informées des possibilités et des limites, les femmes avec enfants choisissent, en effet, plus souvent de pas procéder à une PF [42], mais elles sont également moins souvent orientées vers ce type de prise en charge [43]. Pourtant, cette information augmente la qualité de vie et diminue les regrets [42].

IX. PEUT-ON PRÉSERVER LA FERTILITÉ SI LA PATIENTE EST PORTEUSE D'UNE MUTATION PRÉDISPOSANT AU CANCER DU SEIN ?

La prise en charge de femmes jeunes atteintes de cancer du sein entraîne la question de la présence de mutation d'un gène prédisposant au cancer du sein. Parmi ceux-ci, les moins rarement rencontrés sont les mutations des gènes *BRCA1* et *2*. La littérature apporte des données contradictoires [44, 45] concernant la fonction ovarienne des femmes

porteuses de mutations de *BRCA1* notamment, avec une potentielle réduction de la réserve ovarienne et une moins bonne réponse à la stimulation ovarienne, d'une part, et un impact potentiellement plus marqué de la chimiothérapie, d'autre part.

La prise en charge en préservation de la fertilité pose des questions spécifiques [46, 47], en raison notamment des données très limitées concernant les risques oncologiques liés à une stimulation ovarienne dans cette population spécifique. Celles-ci se limitent à la prise en charge en AMP, en dehors de tout contexte carcinologique en cours, et l'on dispose de 3 études de cohortes [48-50]. Bien que limitées en termes d'effectif, ces études ne rapportent pas d'augmentation du risque de cancer du sein ou de cancer annexiel chez ses femmes en cas de traitement de l'infertilité. Informées des limites des données disponibles, ces patientes sont donc éligibles à une stimulation ovarienne.

La MIV est également a priori envisageable sans restriction, bien qu'aucune donnée spécifique ne soit disponible.

Concernant le prélèvement de cortex ovarien, compte tenu des incertitudes concernant les risques liés à la réimplantation chez les femmes porteuses de mutation de *BRCA1* ou 2, il n'est pas recommandé de le proposer. En cas d'incertitude sur la présence d'une mutation, cette stratégie ne devrait pas être proposée seule.

CONCLUSION

L'information sur la PF en cas de cancer du sein fait partie du dispositif d'annonce chez les femmes en âge de procréer. La définition de ce dernier concept, en termes d'âge et de réserve ovarienne, est difficile à définir dans le contexte. Si la prise en charge en préservation de la fertilité s'avère finalement non souhaitable, le fait d'informer les femmes et d'étayer cette décision leur permet de l'accepter moins difficilement. Le contexte génétique (*BRCA*), la parité ou la phase du cycle ne sont pas des obstacles à la prise en charge.

Cette prise en charge en PF est organisée au mieux pour les patientes comme pour les équipes soignantes, si ces dernières communiquent très rapidement et précocement dans la prise en charge. La stratégie de préservation s'adapte à la prise en charge oncologique.

Le cas des hommes n'a pas été détaillé ici. Compte tenu de la simplicité de la préservation de fertilité dans ce cas, une congélation de sperme devrait être systématiquement conseillée avant chimiothérapie.

Déclaration publique d'intérêt

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

Bibliographie

[1] Cil AP, Bang H, and Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. Fertil Steril 2013;100(2):492-9.e3.

[2] D'Arpe S, *et al.* Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. Reprod Biomed Online 2016;33(4):436-448.

[3] Bedoschi G, Navarro PA, and Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. Future Oncol 2016;12(20):2333-44.

[4] Donnez J, *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. Hum reprod update 2006;12(5):519-35.

[5] Perdrix A, *et al.* Influence of adjuvant chemotherapy on anti-Mullerian hormone in women below 35 years treated for early breast cancer. Reprod Biomed Online 2017.

[6] Llarena NC, *et al.* Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. J Natl Cancer Inst 2015;107(10).

[7] Printz C. Younger patients with breast cancer may decline tamoxifen due to fertility concerns. Cancer 2015;121(23):4103.

[8] Moore HC, *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015;372(10):923-32.

[9] Roness H, Kashi O, and Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. Fertil Steril 2016;105(1):20-9.

[10] Courbiere B, *et al.* Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. Hum reprod 2013;28(9):2381-8.

[11] Creux H, *et al.* Immature oocyte retrieval and *in vitro* oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. Fertil Steril 2017;107(1): 198-204.

[12] Sonigo C, *et al.* What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after *in vitro* maturation? Hum reprod 2016;31(7):1493-500.

[13] Donnez J and Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. Journal of assisted reprod and genetics 2015; 32(8):1167-70.

[14] Roux C, *et al.* Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. Fertil Steril 2010;93(7):2413 e15-9.

[15] Jadoul P, *et al.* Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. Hum Reprod 2017; 32(5):1046-1054.

[16] Jensen AK, *et al.* Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum reprod 2015;30(12): 2838-45.

[17] Soares M, *et al.* The best source of isolated stromal cells for the artificial ovary: medulla or cortex, cryopreserved or fresh? Hum reprod 2015;30(7):1589-98.

[18] Luyckx V, *et al.* First step in developing a 3D biodegradable fibrin scaffold for an artificial ovary. Journal of ovarian research 2013;6(1):83.

[19] Smitz J, *et al.* Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, *in vitro* follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. Hum reprod update 2010; 16(4): 395-414.

[20] Grynberg M, *et al.* [In vitro maturation of oocytes: an option for fertility preservation in women]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2011;40(2):103-8.

[21] Grynberg M, *et al.* Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. Fertil Steril 2012;97(6):1260-8.

[22] Donnez J, *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;364(9443):1405-10.

[23] Gamzatova Z, *et al.* Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue--effective method of fertility preservation in cancer patients. Gyn End 2014;30(Suppl 1):43-7.

[24] Segers I, *et al. In vitro* maturation (IVM) of

oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising "*ex vivo*" method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. Journal of assisted reprod and genetics 2015;32(8):1221-31.

[25] Arpino G, *et al.* Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res 2004;6(3): R149-56.

[26] Scheffer JB, *et al.* Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. Int J Fertil Steril 2017; 11(1):40-46.

[27] Anderson R, *et al.* Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer 2013;49(16):3404-11.

[28] Hamy AS, *et al.* Anti-Mullerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. Reprod Biomed Online 2016;32(3):299-307.

[29] Birch Petersen K, *et al.* Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. Hum Reprod 2015;30(10):2364-75.

[30] Sonigo C, *et al.* What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after *in vitro* maturation? Hum Reprod 2016;31(7):1493-500.

[31] Bockstaele L, *et al.* Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation. Fertil Steril 2015;104(2):410-7.e4.

[32] Desvignes F, *et al.* [Cryoconservation of ovarian tissue: indications and outcome of the patients]. Gyn Obstet Fertil 2014;42(5):334-42.

[33] Rodriguez-Iglesias B, *et al.* New methods to improve the safety assessment of cryopreserved ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients. Fertil Steril 2015; 104(6):1493-502.e1-2.

[34] Rosendahl M, *et al.* Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. Fertil Steril 2011;95(6):2158-61.

[35] Sanchez-Serrano M, *et al.* Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. Fertil Steril 2010;93(1): 268.e11-3.

[36] Oktay K, *et al. In vitro* maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. Reprod Biomed Online 2010;20(5):634-8.

[37] Bortoletto P, *et al.* Practices and attitudes regarding women undergoing fertility preservation: a survey of the National Physicians Cooperative. J Adolesc Young Adult Oncol 2017.

[38] Hill KA, *et al.* The experience of young women diagnosed with breast cancer who undergo fertility preservation (FP) consultation. J Clin Oncol 2011;29(27_suppl):249.

[39] Kelvin JF, *et al.* Cancer and fertility program improves patient satisfaction with information received. J Clin Oncol 2016;34(15): 1780-6.

[40] Danis RB, Pereira N, and Elias RT. Random Start ovarian stimulation for oocyte or embryo cryopreservation in women desiring fertility preservation prior to gonadotoxic cancer therapy. Curr Pharm Biotechnol 2017; *in press.*

[41] Grynberg M, *et al.* Similar *in vitro* maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. Hum Reprod 2016;31(3):623-9.

[42] Letourneau JM, *et al.* Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer 2012;118(6):1710-7.

[43] Armuand GM, *et al.* Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. J Clin Oncol 2012; 30(17):2147-53.

[44] de la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. Arch Gynecol Obstet 2016;294(5):1099-1103.

[45] Oktay K, *et al.* Age-related decline in DNA repair function explains diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. J Clin Oncol 2014; 32(10):1093-4.

[46] Lambertini M, *et al.* Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. Cancer Treat Rev 2017;59:61-70.

[47] Revelli, A., *et al.* Fertility preservation in BRCA mutation carriers. Minerva Ginecol 2016;68(5):587-601.

[48] Gronwald J, *et al.* Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Fertil

Steril 2016;105(3):781-785.

[49] Kotsopoulos J, *et al.* Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. Cancer Causes Control 2008;19(10):1111-9.

[50] Perri T, *et al.* Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Fertil Steril 2015;103(5):1305-12.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Sixième partie

Techniques chirurgicales

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Peut-on faire de la cœliochirurgie en 2017 sans sutures ?

N. Bourdel*, P. Chauvet, R. Botchorishvili, B. Rabischong, S. Curinier, S. Campagne, M. Canis
(Clermont-Ferrand)

Mots clés : sutures, colles chirurgicales, cœlioscopie, aiguilles, hémostatiques

INTRODUCTION

Les colles chirurgicales représentent une alternative intéressante à l'utilisation de sutures ou de système d'agrafes pour la fermeture des incisions cutanées. Leur efficacité a été démontrée depuis de nombreuses années dans cette utilisation, avec un temps de suture potentiellement raccourci. En cœlioscopie, la difficulté du geste chirurgical de suture pourrait être, à elle seule, une indication d'utilisation d'une colle chirurgicale, d'agrafes ou d'autres dispositifs de fixation et de fermeture. Pourtant, leur utilisation reste finalement peu répandue en gynécologie. Nous avons repris les données de la littérature concernant les différents types de colles, leur utilisation, leurs

CHU Estaing Clermont-Ferrand - Service de chirurgie gynécologique
1 place Lucie Aubrac - 63000 Clermont-Ferrand

* Correspondance : Nicolas.bourdel@gmail.com

limites, de même pour les systèmes « d'agrafage ». Nous avons étudié également la suture classique, en tant que marqueur d'un geste et possiblement d'une certification à la chirurgie cœlioscopique. Enfin, nous avons exploré les pistes de recherche sur les nouveaux modes possibles de réalisation des sutures ou de rapprochement tissulaire en général.

I. LES AGENTS HÉMOSTATIQUES ET LES COLLES

Il existe deux types de colles et/ou d'agents hémostatiques : les « agents » biologiques issus d'extraits végétaux (amidon, polysaccharide, cellulose, etc.), animaux (gélatine, collagène, gélatine thrombine, etc.) ou humains (fibrinogène humain, thrombine humaine) et les « agents » synthétiques (acides aminés, aldéhydes, PEG, cyanoacrylates). Le terme de colle est surtout valable pour les cyanocrylates (Ifabond®, Glubran®, Omnex®, etc.) et les aldéhydes (Biofam®, Bioglue® qui n'ont pas grand-chose de « bio »). Les seules colles qui semblent, à l'heure actuelle, pouvoir remplacer la suture, en termes de capacité de fixation, sont les colles au cyanoacrylate, dont la polymérisation assure la fonction de collage. Le cyanoacrylate est contenu dans les colles type « super glue » et a été utilisé initialement en médecine, pendant la guerre du Vietnam (Histoacryl Blue®, Braun, à la guerre comme à la guerre…). Il n'y a pas de toxicité rapportée dans son utilisation en chirurgie. La toxicité et l'inflammation locale ont été rapportées avec les premières colles dont la chaîne alkyle (COOR) était trop courte (méthyl-2-cyanoacrylate : CH3 (Eastman 910 Monomer®) et éthyl-2-cyanoacrylate : C2H5 (Krazyglue®))[1] ; peu d'études ont été rapportées sur la cytotoxicité des colles plus récentes avec des chaînes alkyles plus longues. En effet, la dégradation de ces colles est plus lente et les produits de dégradation (cyanoacétate et formaldéhyde [2, 3]) sont plus facilement éliminés. La dégradation complète de la colle peut prendre plusieurs mois ou années [4]. La concentration des produits de dégradation est directement proportionnelle à la quantité de cyanoacrylate appliquée. Deux conséquences pratiques de ces données biochimiques : il faut utiliser des chaînes alkyles longues et il faut probablement éviter une application trop importante sur une zone réduite.

En chirurgie générale, leur utilisation est ancienne et très variée (des plaies viscérales pénétrantes au renforcement des sutures digestives, en passant par les tranches de section d'hépatectomie [1]). De très nombreuses études rapportent l'utilisation des colles pour la fermeture cutanée, mais ce n'est évidemment pas un argument d'utilisation en cœlioscopie (cicatrices cutanées limitées), les résultats ne retrouvent d'ailleurs pas d'avantage, en dehors du temps de fermeture en faveur des cyanoacrylates [5-13]. Cet avantage en termes de temps de fermeture n'est plus retrouvé si on utilise des adhésifs cutanés (type stéri-strip). Dans la réparation, et surtout dans la fixation prothétique des hernies inguinales, l'efficacité de l'utilisation de cyanoacrylate a été démontrée [1, 14-20]. Une diminution des douleurs et des adhérences postopératoires a également été rapportée dans des séries incluant un très grand nombre de patients (plus de 1 000 pour certaines séries), lors d'utilisation de colles (*versus tackers* ou suture) [20, 21].

Les éléments actuels de la littérature concernant une utilisation intra-abdominale sont très réduits en gynécologie [22]. La première utilisation a été rapportée chez l'animal (stérilisation tubaire par colle chez la brebis [23]). Son utilisation a été décrite pour la ponction transabdominale de kystes ovariens de très gros volume (fixation sur l'ovaire après mini-laparotomie d'une plaque de Tegaderm® au 2-octylcyanoacrylate (Dermabond®) [24]. L'utilisation la plus intéressante en gynécologie semble concerner la sacrocolpofixation cœlioscopique, qui demande classiquement de réaliser un nombre important de sutures. Ces sutures (notamment au niveau des releveurs de l'anus) doivent de plus être réalisées sur des tissus d'accès et d'exposition parfois difficiles. L'utilisation de colle pourrait limiter l'extension de la dissection postérieure, d'où un temps opératoire plus court, une préservation de l'innervation rectale et une diminution du risque de plaies vasculaires, mais ce ne sont là que des hypothèses. Les résultats publiés sont encourageants mais insuffisants. Il ne s'agit que de séries limitées non randomisées, avec donc un niveau de preuve faible [22, 25-28]. Ces données démontrent tout de même la faisabilité de la technique, avec un taux de complications qui semble identique à la technique de suture et une tenue correcte de la prothèse. Il faut préciser qu'il s'agit de séries rapportées par des équipes entraînées à la technique.

II. LES SYSTÈMES D'AGRAFAGE

Il existe plusieurs systèmes d'agrafes, certains ressemblant vraiment à des agrafes (résorbables ou non résorbables) et d'autres plus proches de la vis, type « *tackers* » [29]. Ces derniers systèmes peuvent être métalliques, plastiques ou en polymères résorbables. Les *tackers* ou agrafes non résorbables (en titanium) ont été décrits comme possiblement responsables d'adhérences et de perforations d'organes ou de complications lors de leur utilisation pour la réparation des hernies [30-33]. Une étude randomisée dans la réparation des hernies retrouvait d'ailleurs une diminution des douleurs en utilisant de la colle comparativement aux *tackers* [34]. L'utilisation d'agrafes résorbables ou non résorbables non métalliques permet, probablement, de diminuer ce type de complications. En gynécologie, des cas de spondylodiscites ont été décrits après utilisation d'agrafes non résorbables, au niveau du promontoire, pour la fixation prothétique [35, 36]. La principale limite de l'agrafage est le manque de contrôle de la profondeur de pénétration de l'agrafe [36], mais de nombreuses équipes utilisent ces systèmes d'agrafage [37] avec de très bons résultats. L'habitude de manipulation du matériel semble essentielle, comme pour tout matériel chirurgical.

La réalisation d'ovariopexie avant radiothérapie a aussi été décrite en utilisant un système d'agrafage [38].

Le coût de ces systèmes d'agrafes n'est pas négligeable et doit être intégré dans des études coût-efficacité plus larges.

III. LA SUTURE

La suture reste, malgré tout, un des temps clés de l'immense majorité des gestes chirurgicaux. Le matériel n'a malheureusement pas beaucoup évolué depuis plusieurs décennies. Les dispositifs de suture laparoscopique automatique restent d'utilisation confidentielle, car ils sont peu ergonomiques (type Endostich).

Le fil de suture « cranté » (*barbed suture*) est maintenant utilisé depuis de nombreuses années [39-53]. Plusieurs cas de traumatisme,

notamment du grêle, ont été rapportés [54]. Une méta-analyse publiée en 2015 conclut tout de même que l'utilisation de ce fil est sûre, qu'il est bien toléré et que le temps de suture est diminué (ce dernier point n'est pas retrouvé dans toutes les études et notamment dans l'essai randomisé rapporté par Einarsson *et al.* [55]). Quoi qu'il en soit, cela reste une suture, même si elle est probablement « facilitée » par ce type de fil.

Une innovation devrait être bientôt disponible sur le marché et devrait permettre de renforcer les possibilités d'utilisation de la suture, notamment avec des trocarts de 5 et 3 mm. Il s'agit d'une aiguille en métal à mémoire de forme (nitinol), qui permet de saisir l'aiguille par le porte-aiguille et de passer cette aiguille dans un trocart de 3 mm, elle retrouve ensuite sa forme, sans aucune déformation, à l'intérieur de la cavité abdominale. Nous avons mis au point un injecteur d'aiguille transpariétal, qui pourrait être utile, notamment en chirurgie robotique. Cette aiguille est pratiquement incassable et ses propriétés de déformation paraissent très intéressantes, notamment pour la fixation au promontoire.

Les arguments d'évolution et d'innovation ne sont pas les arguments les plus importants en faveur de la suture. Le geste technique de la suture est de plus en plus utilisé comme marqueurs de performance cœlioscopique, notamment dans la certification en laparoscopie de l'ESGE (*European Society for Gynaecological Endoscopy*) [56, 57]. Le geste de suture en lui-même est analysé, ses performances évaluées (temps, traumatisme des tissus, cibles atteintes, qualité des nœuds, etc.). Il est donc un marqueur standardisé de la performance cœlioscopique. Comment imaginer dès lors un chirurgien cœlioscopique ne maîtrisant pas parfaitement la suture, alors qu'elle fait partie intégrante du niveau de base de la certification des sociétés de chirurgie laparoscopique ? L'accessibilité des modèles d'entraînement s'est largement démocratisée, et les générations actuelles de jeunes chirurgiens cœlioscopiques français maîtrisent la suture cœlioscopique et considèrent qu'elle fait partie intégrante de leur savoir chirurgical [58-64]. Bien sûr, ce n'est pas la maîtrise d'un geste qui doit faire son utilisation systématique, mais celle-ci nécessite une acquisition, puis un maintien des compétences. Dans l'hystérectomie, par exemple, la suture est toujours possible par voie vaginale, mais la suture cœlioscopique systématique permet initialement le développement, puis le maintien de la compétence. Compétence qui risque un jour d'être un marqueur d'évaluation de la compétence globale du chirurgien cœlioscopique.

De plus, même pour un geste de « premier niveau », la suture est parfois nécessaire. C'est le cas des kystectomies. En effet, on connaît bien, maintenant, les effets de la coagulation bipolaire [65], et, en cas de nécessité hémostatique, l'utilisation de suture semble être préférable à une coagulation extensive. Comment pourra procéder l'opérateur qui ne maîtrise pas la suture ? Devra-t-il prendre le risque d'une diminution du capital folliculaire parce qu'il ne maîtrise pas un geste de base cœlioscopique ou injectera-t-il un produit se dégradant en formaldéhyde dans l'ovaire ?

IV. LA « FUSION » DES TISSUS

C'est, en fait, la bipolaire qui a permis initialement de diminuer l'utilisation des sutures, notamment vasculaires (artères utérines notamment). L'évolution toujours constante des différentes méthodes de coagulation-fusion-section (bipolaire, ultrasons, laser, plasmajet, etc.) des tissus laisse espérer que le recours aux sutures, notamment hémostatiques, restera exceptionnel.

V. LE FUTUR

L'analyse de plus en plus fine, et assistée par ordinateur, permettra bientôt à l'ordinateur de reconnaître les tissus, les plans de dissections et de section qu'il faudra suturer. Notre équipe travaille sur cette reconnaissance texturale des tissus, assistée par ordinateur et permettant l'utilisation de la réalité augmentée [66-68]. D'autres équipes travaillent sur la reconnaissance de chaque tissu et l'automatisation complète des sutures robotiques (*Smart Tissue Autonomous Robot, Sheikh Zayed Institute for Pediatric Surgical innovation*, États-Unis).

La recherche sur des produits pouvant avantageusement remplacer les colles et/ou agents hémostatiques progressent également, et certaines nanomolécules, notamment, paraissent prometteuses dans le rapprochement tissulaire [69].

CONCLUSION

Donc, en 2017, la suture est non seulement essentielle mais irremplaçable. Du geste cœlioscopique le plus simple (kystectomie) au plus avancé, le chirurgien cœlioscopique se doit de maîtriser ce geste pour offrir des conditions de traitement et de sécurité chirurgicales optimales à ses patientes. Oui, la recherche en robotique, en biologie moléculaire, en biochimie, en biomécanique, etc., permettra au chirurgien de disposer de l'arme hémostatique ou de rapprochement tissulaire, parfaitement adaptée au cas qu'il est en train d'opérer. Mais le geste de suture va rester, pour de nombreuses années, dans l'arsenal minimal nécessaire du chirurgien cœlioscopique. Ce geste est déjà devenu un marqueur de performance et d'évaluation du chirurgien, et cette évaluation risque de devenir omniprésente dans notre pratique future.

Déclaration publique d'intérêt
Nicolas Bourdel est expert consultant pour la société Suturex.
Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Garcia Cerda D, Ballester AM, Aliena-Valero A, *et al.* Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. Surg Today 2015;45:939-56.

[2] Pascual G, Sotomayor S, Rodriguez M, *et al.* Cytotoxicity of Cyanoacrylate-Based Tissue Adhesives and Short-Term Preclinical *in vivo* Biocompatibility in Abdominal Hernia Repair. PLoS One 2016;11:e0157920.

[3] Pascual G, Rodriguez M, Perez-Kohler B, *et al.* Host tissue response by the expression of collagen to cyanoacrylate adhesives used in implant fixation for abdominal hernia repair. J Mater Sci Mater Med 2017;28:58.

[4] Pani KC, Gladieux G, Brandes G, *et al.* The degradation of n-butyl alpha-cyanoacrylate tissue adhesive. II. Surgery 1968;63:481-9.

[5] Matin SF. Prospective randomized trial of skin adhesive *versus* sutures for closure of 217 laparoscopic port-site incisions. J Am Coll Surg 2003;196:845-53.

[6] Sebesta MJ, Bishoff JT. Octylcyanoacrylate skin closure in laparoscopy. J Endourol 2003;17:899-903.

[7] Sebesta MJ, Bishoff JT. Octylcyanoacrylate skin closure in laparoscopy. JSLS 2004;8:9-14.

[8] Helbling C, Schlumpf R. Sutureless Lichtenstein: first results of a prospective randomised clinical trial. Hernia 2003;7:80-4.

[9] Maartense S, Bemelman WA, Dunker MS, *et al.* Randomized study of the effectiveness of closing laparoscopic trocar wounds with octylcyanoacrylate, adhesive papertape or poliglecaprone. Br J Surg 2002;89:1370-5.

[10] Barto W. Randomized study of the effectiveness of closing laparoscopic trocar wounds with octylcyanoacrylate, adhesive papertape or poliglecaprone (Br J Surg 2002;89:1370-1375). Br J Surg 2003;90:369.

[11] Chen K, Klapper AS, Voige H, Del Priore G. A randomized, controlled study comparing two standardized closure methods of laparoscopic port sites. JSLS 2010;14:391-4.

[12] Dowson CC, Gilliam AD, Speake WJ, *et al.* A prospective, randomized controlled trial comparing n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive (LiquiBand) with sutures for skin closure after laparoscopic general surgical procedures. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2006;16:146-150.

[13] Rosin D, Rosenthal RJ, Kuriansky J, *et al.* Closure of laparoscopic trocar site wounds with cyanoacrylate tissue glue: a simple technical solution. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2001;11:157-9.

[14] Farouk R, Drew PJ, Qureshi A, *et al.* Preliminary experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in tension-free inguinal hernia repair. Br J Surg 1996;83:1100.

[15] Jourdan IC, Bailey ME. Initial experience with the use of N-butyl 2-cyanoacrylate glue for the fixation of polypropylene mesh in laparoscopic hernia repair. Surg Laparosc Endosc 1998;8:291-3.

[16] Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, *et al.* A meta-analysis examining the use of tacker mesh fixation *versus* glue mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair. Am J Surg 2013;206:103-11.

[17] Ladwa N, Sajid MS, Sains P, Baig MK. Suture mesh fixation *versus* glue mesh fixation in open inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2013;11:128-35.

[18] Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, *et al.* A meta-analysis examining the use of tacker fixation *versus* no-fixation of mesh in laparoscopic inguinal hernia repair. Int J Surg 2012;10:224-31.

[19] Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. Hernia 2012;16:153-62.

[20] Testini M, Lissidini G, Poli E, *et al.* A single-surgeon randomized trial comparing sutures, N-butyl-2-cyanoacrylate and human fibrin glue for mesh fixation during primary inguinal hernia repair. Can J Surg 2010;53:155-60.

[21] Shen YM, Sun WB, Chen J, *et al.* NBCA medical adhesive (n-butyl-2-cyanoacrylate) *versus* suture for patch fixation in Lichtenstein inguinal herniorrhaphy: a randomized controlled trial. Surgery 2012;151:550-5.

[22] Estrade JP, Gurriet B. Laparoscopic Sacrocolpopexy With a Vaginal Prosthetic Adhesive. J Minim Invasive Gynecol 2015;22:S67.

[23] Bigolin S, Fagundes DJ, Rivoire HC, *et al.* Transcervical hysteroscopic sterilization using cyanoacrylate: a long-term experimental study on sheep. J Obstet Gynaecol Res 2009;35:1012-8.

[24] Weng SS, Wang YL. Leak-proof extracorporeal drainage for management of large ovarian tumors. Arch Gynecol Obstet 2012;285:1079-82.

[25] Estrade JP, Gurriet B, Franquebalme JP, *et al.* Laparoscopic sacrocolpopexy with a vaginal prosthetic adhesive. Gynecol Obstet Fertil 2015; 43:419-23.

[26] Lamblin G, Dubernard G, de Saint Hilaire P, *et al.* Assessment of Synthetic Glue for Mesh Attachment in Laparoscopic Sacrocolpopexy: A Prospective Multicenter Pilot Study. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:41-7.

[27] Panel P, Soffray F, Roussillon E, *et al.* Glue mesh fixation: Feasibility, tolerance and complication assessment. Results 24months after laparoscopic sacrocolpopexy. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46:333-8.

[28] Willecocq C, Pizzoferrato AC, Fauconnier A, Bader G. Use of glue in laparoscopic sacrocolpopexy. A comparative study about 32 cases. Gynecol Obstet Fertil 2014;42:822-6.

[29] Byrd JF, Agee N, Swan RZ, *et al.* Evaluation of absorbable and permanent mesh fixation devices: adhesion formation and mechanical strength. Hernia 2011;15:553-8.

[30] Goldenberg A, Rivas CE, Schvartsman G. May titanium spiral tacks contribute to intra-abdominal adhesion formation? Acta Cir Bras 2012;27:430-2.

[31] Haltmeier T, Groebli Y. Small bowel lesion due to spiral tacks after laparoscopic intraperitoneal onlay mesh repair for incisional hernia. Int J Surg Case Rep 2013;4:283-5.

[32] Bellon JM, Rodriguez M, Garcia-Honduvilla N, *et al.* Efficiency of 4% icodextrin in preventing adhesions to spiral tacks used to fix intraperitoneal prostheses. Eur Surg Res 2006;38: 458-63.

[33] Karahasanoglu T, Onur E, Baca B, *et al.* Spiral tacks may contribute to intra-abdominal adhesion formation. Surg Today 2004;34:860-4.

[34] Brugger L, Bloesch M, Ipaktchi R, *et al.* Objective hypoesthesia and pain after transabdominal preperitoneal hernioplasty: a prospective, randomized study comparing tissue adhesive *versus* spiral tacks. Surg Endosc 2012; 26:1079-85.

[35] Cosson M, Narducci F, Querleu D, Crepin G. Experimental use of laparoscopic material: report of a case of spondylodiscitis after laparoscopic sacropexy with Taker. Ann Chir 2001;126:554-6.

[36] Boukerrou M, Orazi G, Nayama M, *et al.* Promontofixation procedure: use of non-absorbable sutures or Tackers?. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003;32:524-8.

[37] Manodoro S, Werbrouck E, Veldman J, *et al.* Laparoscopic sacrocolpopexy. Facts Views Vis Obgyn 2011;3:151-8.

[38] Perri T, Ben-Baruch G, Davidson T, *et al.* Use of titanium spiral tacks for long-term oophoropexy before pelvic irradiation. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1133-6.

[39] Siedhoff MT, Yunker AC, Steege JF. Decreased incidence of vaginal cuff dehiscence after laparoscopic closure with bidirectional barbed suture. J Minim Invasive Gynecol 2011;18: 218-23.

[40] Einarsson JI, Chavan NR, Suzuki Y, *et al.* Use of bidirectional barbed suture in laparoscopic myomectomy: evaluation of perioperative outcomes, safety, and efficacy. J Minim Invasive Gynecol 2011;18:92-5.

[41] Alessandri F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Unidirectional barbed suture *versus* continuous suture with intracorporeal knots in laparoscopic myomectomy: a randomized study. J Minim Invasive Gynecol 2010;17:725-9.

[42] Einarsson JI. Single-incision laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol 2010;17:371-3.

[43] Cong L, Li C, Wei B, *et al.* V-Loc 180 suture in total laparoscopic hysterectomy: a retrospective study comparing Polysorb to barbed suture used for vaginal cuff closure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;207:18-22.

[44] Song T, Lee SH. Barbed suture *versus* traditional suture in single-port total laparoscopic hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2014;21: 825-9.

[45] Medina BC, Giraldo CH, Riano G, *et al.* Barbed suture for vaginal cuff closure in laparoscopic hysterectomy. JSLS 2014;18:83-8.

[46] Tulandi T, Einarsson JI. The use of barbed suture for laparoscopic hysterectomy and myomectomy: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:210-6.

[47] Bassi A, Tulandi T. Evaluation of total laparoscopic hysterectomy with and without the use of barbed suture. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:718-22.

[48] Chamsy D, Lee T. The use of barbed suture in bladder and bowel surgery. Surg Technol Int 2013;23:153-9.

[49] Bogliolo S, Nadalini C, Iacobone AD, *et al.* Vaginal cuff closure with absorbable bidirectional barbed suture during total laparoscopic hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170:219-21.

[50] Ardovino M, Castaldi MA, Fraternali F, *et al.* Bidirectional barbed suture in total laparoscopic hysterectomy and lymph node dissection for endometrial cancer: technical evaluation and 1-year follow-up of 61 patients. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013;23:347-50.

[51] Nawfal AK, Eisenstein D, Theoharis E, *et al.* Vaginal cuff closure during robotic-assisted total laparoscopic hysterectomy: comparing vicryl to barbed sutures. JSLS 2012;16:525-9.

[52] Crigler B, Zakaria M, Hart S. Total laparoscopic hysterectomy with laparoscopic uterosacral ligament suspension for the treatment of apical pelvic organ prolapse. Surg Technol Int 2012;22:195-202.

[53] Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA , *et al.* Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy. Obstet Gynecol 2012;120:284-91.

[54] Donnellan NM, Mansuria SM. Small bowel obstruction resulting from laparoscopic vaginal cuff closure with a barbed suture. J Minim Invasive Gynecol 2011;18:528-30.

[55] Einarsson JI, Cohen SL, Gobern JM, *et al.* Barbed *versus* standard suture: a randomized trial for laparoscopic vaginal cuff closure. J Minim Invasive Gynecol 2013;20:492-8.

[56] Campo R, Wattiez A, Tanos V, *et al.* Gynaecological endoscopic surgical education and assessment. A diploma programme in gynaecological endoscopic surgery. Gynecol Surg 2016;13:133-7.

[57] Campo R, Wattiez A, Tanos V, *et al.* Gynaecological Endoscopic Surgical Education and Assessment. A diploma programme in gynaecological endoscopic surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;199:183-6.

[58] Modaffari P, Panuccio E, Zimmiti G, *et al.* Are gynecologists sufficiently trained and educated on electro surgery and basic laparoscopic setting? Surg Endosc 2016;30:3327-33.

[59] Botchorishvili R, Rabischong B, Larrain D, *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;69:173-9.

[60] Rindos NB, Wroble-Biglan M, Ecker A, *et al.* Impact of Video Coaching on Gynecologic Resident Laparoscopic Suturing: A Randomized Controlled Trial. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:426-31.

[61] Tunitsky-Bitton E, Propst K, Muffly T. Development and validation of a laparoscopic hysterectomy cuff closure simulation model for surgical training. Am J Obstet Gynecol 2016;214: 392.e391-6.

[62] Hogle NJ, Chang L, Strong VE, *et al.* Validation of laparoscopic surgical skills training outside the operating room: a long road. Surg Endosc 2009;23:1476-82.

[63] Aggarwal R, Hance J, Undre S, *et al.* Training junior operative residents in laparoscopic suturing skills is feasible and efficacious. Surgery 2006;139:729-34.

[64] Chang OH, King LP, Modest AM, Hur HC. Developing an Objective Structured Assessment of Technical Skills for Laparoscopic Suturing and Intracorporeal Knot Tying. J Surg Educ 2016;73:258-63.

[65] Bourdel N, Roman H, Mage G, Canis M. Surgery for the management of ovarian endometriomas: from the physiopathology to the pre-, peri- and postoperative treatment. Gynecol Obstet Fertil 2011;39:709-21.

[66] Bourdel N, Collins T, Pizarro D, *et al.* Use of augmented reality in laparoscopic gynecology to visualize myomas. Fertil Steril 2017;107:737-9.

[67] Bourdel N, Collins T, Pizarro D, *et al.* Augmented reality in gynecologic surgery: evaluation of potential benefits for myomectomy in an experimental uterine model. Surg Endosc 2017;31:456-61.

[68] Chauvet P, Collins T, Debize C, *et al.* Augmented reality in a tumor resection model. Surg Endosc 2017.

[69] Shin K, Choi JW, Ko G, *et al.* Multifunctional nanoparticles as a tissue adhesive and an injectable marker for image-guided procedures. Nat Commun 2017;8:15807.

L'échographie au bloc opératoire : peut-on s'en passer ?

P. Capmas *, H. Fernandez
(Le Kremlin-Bicêtre)

Mots clés : échographie, guidage opératoire, échographie endovaginale, échographie endorectale, échoguidage, chirurgie gynécologique

INTRODUCTION

Les échographes ont progressivement été introduits dans les blocs opératoires depuis plusieurs années. La première introduction d'un échographe au bloc opératoire date de 1961, en urologie, pour le repérage de calculs rénaux. À partir des années 1980/1990, le guidage échographique gagne de nombreuses spécialités, conduisant aux premières publications, notamment en gynécologie pour aider à la dilatation cervicale chez les patientes ménopausées [1-3].

Hôpital Bicêtre - GHU Sud - Service de gynécologie-obstétrique - AP-HP
78 avenue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
Inserm - Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) - U1018
Le Kremlin-Bicêtre
Faculté de médecine - Université Paris Sud – Le Kremlin-Bicêtre

* Correspondance : perrine.capmas@aphp.fr

L'échographie fait partie intégrante, depuis longtemps, de la pratique gynécologique et l'échographe est utilisé au bloc opératoire en gynécologie dans de nombreux domaines, tels que la procréation médicalement assistée, le diagnostic anténatal, l'obstétrique ou la chirurgie gynécologique.

I. CHOIX DE LA VOIE D'ABORD POUR L'ÉCHOGRAPHIE

L'échographie peut être réalisée au bloc opératoire par voie sus-pubienne [4], par voie endovaginale [5] ou par voie endorectale [6]. Aucune voie d'abord n'a montré sa supériorité par rapport aux autres, il s'agit uniquement de facilité d'accès ou d'habitude de service.

II. GUIDAGE ÉCHOGRAPHIQUE PERMETTANT DE FACILITER LE GESTE

Dans divers domaines en gynécologie, le guidage échographique permet de faciliter le geste. Les premières indications ont été les dilatations cervicales difficiles [1, 3] et le contrôle de vacuité utérine après aspiration pour interruption volontaire de grossesse (IVG) ou grossesses arrêtées. La réalisation d'hystéroscopie avancée (cure de synéchies stade 4 (syndrome de Asherman), résection de myome de type 3 [7], mais aussi section de cloison avec échancrure du fond utérin [4]) est aussi facilitée par l'échoguidage. Des myomectomies pour myomes, de type 0, 1 ou 2 selon la classification FIGO, sous contrôle échographique ont aussi été décrites [8]. Enfin, des guidages échographiques de traitement d'endométriose par cœlioscopie ont aussi été rapportés.

Pour les hystéroscopies avancées, le bénéfice de l'écho-guidage a été démontré [8, 9], avec notamment une supériorité du guidage échographique sur le guidage cœlioscopique en termes de nombre de traitements complets, mais aussi de taux de complication, de risque de perforation utérine et évidemment de coût [10, 11]. Le bénéfice par rapport à l'absence de guidage semble exister aussi sur le taux de perforation [11].

III. GUIDAGE ÉCHOGRAPHIQUE PERMETTANT DE RÉALISER LE GESTE

Dans certaines indications, le guidage échographique ne permet pas seulement de faciliter le geste, mais de le réaliser et, notamment, de permettre une prise en charge moins invasive qu'en l'absence d'échoguidage.

C'est le cas par exemple pour la prise en charge des abcès tubo-ovariens où une ponction évacuatrice échoguidée par voie abdominale ou endovaginale est actuellement préconisée selon les recommandations de 2012, évitant ainsi des cœlioscopies difficiles [12].

Le traitement *in situ* des grossesses ectopiques tubaires ou extra-tubaires est aussi permis grâce à l'échoguidage par échographie. L'alternative est un guidage cœlioscopique qui, dans le cas présent, majore les risques opératoires, les coûts et les durées d'hospitalisation. En effet, l'injection *in situ* de méthotrexate, mais aussi de KCl, dans les grossesses ectopiques sous échoguidage, est largement rapporté dans la littérature [13-16].

Dans le domaine de la procréation médicalement assistée (PMA), l'échoguidage est aussi largement utilisé depuis de nombreuses années pour les ponctions ovariennes et pour les transferts [17-20].

Enfin, de nouvelles thérapeutiques se mettent en place grâce au développement de l'échographie et de l'ablation par ultrasons, tel que le traitement des myomes [21] ou l'endométriose rectale, en essor actuellement [22].

CONCLUSION

L'échographe est présent dans tous les blocs de gynécologie-obstétrique, de la PMA à la chirurgie par hystéroscopie, en passant par la chirurgie d'urgence et l'orthogénie. Le développement des thérapeutiques d'ablation par ultrasons va conduire à diffuser encore plus largement ces techniques d'échoguidage dans la chirurgie du fibrome et de l'endométriose. L'échoguidage semble donc aujourd'hui incontournable et il semblerait que le développement de techniques guidées par échographie n'en soit qu'à son balbutiement.

Déclaration publique d'intérêt

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

Bibliographie

[1] Hunter RE, Reuter K, Kopin E. Use of ultrasonography in difficult postmenopausal dilatation and curettage. Obstet Gynecol 1989;73:813-6.

[2] Hornstein MD, Osathanondh R, Birnholz JC, Kapnick SJ, Jones TB, Safon LE, *et al.* Ultrasound guidance for selected dilatation and evacuation procedures. J Reprod Med 1986; 31:947-50.

[3] King CR, Rosenthal SJ, Phillips K. Sonographic guidance for uterine dilatation and curettage complicated by postmenopausal cervical stenosis. A case report.

[4] Vigoureux S, Fernandez H, Capmas P, Levaillant JM, Legendre G. Assessment of abdominal ultrasound guidance in metroplasty. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:78-83.

[5] Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. Obstet Gynecol 2007;109:1076-82.

[6] Ludwin A, Ludwin I, Pitynski K, Basta P, Basta A, Banas T, *et al.* Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with varying degree of myometrial penetration. J Minim Invasive Gynecol 2013;20:672-85.

[7] Capmas P, Voulgaropoulos A, Legendre G, Pourcelot AG, Fernandez H. Hysteroscopic resection of type 3 myoma: a new challenge? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;205:165-9.

[8] Letterie GS, Kramer DJ. Intraoperative ultrasound guidance for intrauterine endoscopic surgery. Fertil Steril 1994;62:654-6.

[9] Shalev E, Shimoni Y, Peleg D. Ultrasound controlled operative hysteroscopy. J Am Coll Surg. 1994;179(1):70-1.

[10] Coccia ME, Becattini C, Bracco GL, Bargelli G, Scarselli G. Intraoperative ultrasound guidance for operative hysteroscopy. A prospective study. J Reprod Med 2000;45(5):413-8.

[11] Kresowik JD, Syrop CH, Van Voorhis BJ, Ryan GL. Ultrasound is the optimal choice for guidance in difficult hysteroscopy. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:715-8.

[12] Brun JL, Graesslin O, Fauconnier A, Verdon R, Agostini A, Bourret A, *et al.* Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Updated Franch guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. Int J Gynaecol Obstet 2016;134:121-5.

[13] Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, Monda S, Timor-Trisch IE. Non surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection : a case series. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:282-8.

[14] Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, Litton C, Jacobs A, Saltzman D, Rebarber A. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection: case report and review of the literature. J Ultrasound Med 2007;26:959-65.

[15] Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregancy. Obstet Gynecol 2007;109:1076-82.

[16] Debras E, Fernandez H, Pourcelot AG, Houllier M, Capmas P. Medical management of intersititel pregnancy by *in situ* methotrexate. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2016;45:673-8.

[17] Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided *versus* clinical touch embryo transfer. Fertil Steril 2003;80:1037-41.

[18] Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, Hyman JH, Revel A. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer : a randomized controlled trial. Fertil Steril 2017;107:1159-65.

[19] Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM. Ultrasound *versus* « clinical touch » for catheter guidance during embryo transfer in women. Cochrane Database Syst Rev 2016;17:3:CD006107.

[20] Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI.

Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasoundguidance over clinical touch alone? A systematic review and meta-analysis of prospective randomized trials. Fertil Steril 2007; 88:333-41.

[21] 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;27:671-6.

[22] Dubernard G, Gelet A, Lafon C, Guillen N, Chavrier F, Chapelon JY, *et al*. Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound as focal therapy of posterior deep invasive endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; *in press*.

Nouvelles énergies et réhabilitation précoce en chirurgie vaginale

J. Dubuisson *, S. Shabanov, F. Constantin
(Genève, Suisse)

Mots clés : énergies, « fast-track », hystérectomie vaginale, thermofusion

INTRODUCTION

La chirurgie vaginale connaît un nouvel essor avec le développement des pinces de thermofusion et la généralisation du concept de réhabilitation précoce. L'application des principes de la chirurgie mini-invasive à l'hystérectomie vaginale a permis d'améliorer la prise en charge globale des patientes, notamment en diminuant les douleurs postopératoires et la durée d'hospitalisation.

L'utilisation des nouvelles énergies constitue un élément majeur de ce renouveau. Elle s'appuie sur une technique fiable, reproductible et standardisée, dont la connaissance des caractéristiques spécifiques des énergies et de leurs risques potentiels est indispensable afin d'éviter

Hôpitaux Universitaires de Genève - Service de gynécologie - Unité de chirurgie gynécologique - 30 boulevard de la Cluse - 1205 Genève - Suisse

* Correspondance : jean.dubuisson@hcuge.ch

toute complication iatrogène liée à l'utilisation de la thermofusion. L'hystérectomie vaginale doit également intégrer les principes de la réhabilitation précoce ou « *fast-track surgery* » afin de répondre aux exigences actuelles de la chirurgie mini-invasive et favoriser la prise en charge en ambulatoire.

Cette évolution semble indispensable pour que la voie vaginale reste le choix de première intention en cas d'hystérectomie pour pathologie bénigne et pour que l'enseignement de la chirurgie vaginale, progressivement disparu depuis l'avènement de la laparoscopie et de l'assistance robotique, retrouve un nouvel attrait auprès des jeunes chirurgiens.

I. LE CONCEPT DE « *FAST-TRACK SURGERY* » APPLIQUÉ À LA CHIRURGIE VAGINALE

Initialement développée en cardiologie et en chirurgie colique, le concept de réhabilitation précoce ou « *fast-track surgery* » s'appuie sur une stratégie multimodale péri-opératoire incluant une analgésie optimale, une chirurgie mini-invasive, une réalimentation précoce et une mobilisation rapide du patient en postopératoire [1]. Chaque étape dans le parcours de soins doit permettre une diminution du stress inhérent au geste chirurgical. Les conditions pré-opératoires de sa mise en place comprennent une éducation de la patiente, apportant des informations précises sur les modalités de l'opération, de l'anesthésie et le déroulement de la convalescence. L'absence de prémédication, de préparation digestive et de jeûne prolongé en pré-opératoire permet d'améliorer le confort de la patiente. L'équipe d'anesthésie doit assurer en per-opératoire l'équilibre thermique et hydrique en évitant toute hypoperfusion, hypovolémie ou hypothermie, tandis que le chirurgien privilégie une voie d'abord mini-invasive. Un traitement antalgique efficace est indispensable en postopératoire, axé sur la prévention des douleurs et évitant l'utilisation des morphiniques. La mise en place d'une sonde naso-gastrique, d'une mèche vaginale ou d'une sonde urinaire est proscrite en postopératoire, favorisant la mobilisation et la reprise alimentaire précoces. Le retour à domicile doit être préalablement planifié avec, notamment, un suivi paramédical en cas de chirurgie ambulatoire, s'appuyant sur un réseau de soins développé à proximité du domicile de la patiente. L'application de l'ensemble de ces principes tend à diminuer de manière significative la douleur

postopératoire, les complications thrombo-emboliques, les iléus intestinaux, la durée d'hospitalisation et la période de convalescence postopératoire [2].

La voie vaginale répond à l'ensemble de ces conditions et constitue ainsi, en gynécologie, la voie d'abord mini-invasive préférentielle en raison de l'absence de cicatrice cutanée, de la rapidité d'exécution et de l'absence de pneumopéritoine. L'application des procédures de réhabilitation précoce est ancienne en chirurgie vaginale, ce qui a permis de développer une prise en charge en ambulatoire dès la fin des années 1980 [3]. La plus grande série publiée est celle de l'équipe de Levy, incluant 1 071 patientes en intention de traiter. Le taux de chirurgie réalisé en ambulatoire atteignait 96 %, avec un taux de réadmission de 0,5 % [4]. Une étude cas-témoin, publiée en 2014, a comparé 50 hystérectomies réalisées dans des conditions de « *fast-track surgery* » avec 50 hystérectomies réalisées dans des conditions standards (groupe contrôle). La durée de séjour était diminuée de 51,6 % en cas de réhabilitation précoce (respectivement 22 *versus* 45,5 h ; $p < 0{,}001$) et le coût global par patiente était réduit de 9,25 % en dépit du coût de la mise en place du programme « *fast-track* » [5]. Dans une autre série de 412 patientes opérées en condition « *fast-track* », Levy retrouvait une diminution de 21,3 % du coût institutionnel global en comparaison aux autres hystérectomies sur la même période [6].

Les mesures de réhabilitation précoce classiques sont complétées en chirurgie vaginale de manière spécifique par une analgésie locale per-opératoire (bloc péri-cervical, éventuellement bloc pudendal). Les bénéfices attendus d'un bloc para-cervical ont été évalués dans un premier essai contrôlé randomisé incluant 20 patientes. Le groupe témoin recevant une injection para-cervicale de 20 ml de bupivacaïne 5 % présentait une diminution significative des douleurs post-opératoires et des besoins en morphiniques dans les 4 et 6 heures qui suivaient l'opération ($7{,}7 \pm 5$ mg *versus* $4{,}7 \pm 3{,}9$ mg ; $p = 0{,}14$) [7]. Un deuxième essai contrôlé randomisé publié en 2008, incluant 90 patientes, confirmait une diminution significative des douleurs postopératoires et des besoins en morphiniques, avec un bénéfice dans les premières 24 heures postopératoires [8].

II. L'APPORT DES NOUVELLES ÉNERGIES EN CHIRURGIE VAGINALE

L'utilisation de systèmes spécifiques d'hémostase thermique est reconnue comme une alternative fiable et efficace par rapport aux techniques conventionnelles (fils, électrochirurgie mono- ou bipolaire standard), que ce soit en chirurgie ouverte ou en laparoscopie [9]. En gynécologie, l'utilisation de la thermofusion a été évaluée dès 2003 pour les hystérectomies vaginales [10]. Ces pinces hémostatiques sont actuellement utilisées par la plupart des auteurs ayant publié sur les hystérectomies vaginales en ambulatoire et/ou en conditions « *fast-track* ».

La thermofusion combine l'énergie bipolaire avancée et la pression exercée sur le tissu afin de produire un effet de soudure « thermique ». L'effet thermique est produit par l'utilisation d'un courant alternatif à haute fréquence (supérieur à 200 kHz). Les courants de haute fréquence sont délivrés avec une intensité plus importante que les courants bipolaires classiques. Leur modulation au sein du générateur permet de libérer une énergie variable selon l'impédance des tissus traités et la résistance au contact de l'électrode, réalisant ainsi un système d'auto-contrôle (détection de fin de cycle et arrêt automatique). La reproductibilité de l'effet et l'adaptation continue des impulsions aux propriétés du tissu assurent un gain de temps et de sécurité. L'effet mécanique évite la formation intra-vasculaire de thrombus par dénaturation des protéines et fusion du collagène. L'hémostase est possible pour les vaisseaux allant jusqu'à 7 mm de diamètre. La diffusion thermique tissulaire est limitée à 2,5 mm [11].

Dans la méta-analyse de Kroft regroupant 7 essais randomisés et incluant 662 patientes au total, les bénéfices attendus de l'hystérectomie vaginale utilisant la thermofusion par rapport à la technique classique de suture aux fils comprenaient [12] :

- une diminution significative du temps opératoire de 17,2 min (IC 95 % = 7,5-27,0) ;
- une diminution significative des pertes sanguines per-opératoires de 47,7 ml (IC 95 % = 15,5-79,9), 5 essais randomisés (n = 437) ;
- une diminution significative des douleurs postopératoires de 1,25 sur l'échelle visuelle analogique (IC 95 % = 0,46-2,05), 4 essais randomisés (n = 369) ;
- une diminution significative de la durée d'hospitalisation de 0,25 jours (IC 95 % = 0,13-0,37), 5 essais randomisés (n = 554) ;
- l'absence de différence significative dans le taux de complications postopératoires (RR = 0,75, IC 95 % = 0,29-1,95).

Les tableaux I et II résument les taux de complications hémorragiques et thermiques décrits dans les principales séries comparatives. On ne constatait pas de sur-risque spécifique en lien avec l'utilisation de la thermofusion. Aucune plaie urétérale n'était retrouvée.

Tableau I - Taux de complications hémorragiques dans les séries comparatives en cas d'hystérectomie vaginale utilisant les pinces de thermofusion (> 500 ml, en per- et/ou postopératoire immédiat)

AUTEURS	THERMOFUSION	SUTURE
Hefni *et al.*[a], 2005 [13]	0 % (0/57)	6,8 % (4/59)
Douay *et al.,* 2007 [14]	0 % (0/28)	3,1 % (1/32)
Dubuisson *et al.,* 2008 [15]	1,9 % (1/54)	2,2 % (1/46)
Zubke *et al.*[b], 2009 [16]	2,3 % (2/87)	2,3 % (2/86)
Lakeman *et al.*[c], 2012 [17]	6 % (3/49)	6 % (3/51)

[a, b, c] : essais randomisés

Tableau II - Taux de brûlures vaginales et vulvaires décrits avec l'utilisation de la thermofusion lors de l'hystérectomie vaginale

AUTEURS	THERMOFUSION
Clavé *et al.,* 2003 [10]	ns
Levy *et al.,* 2003 [18]	0 % (0/30)
Cronjé *et al.,* 2005 [19]	0 % (0/37)
Hefni *et al.,* 2005 [13]	1,8 % (1/57)
Douay *et al.,* 2007 [14]	3,6 % (1/28)
Dubuisson *et al.,* 2008 [15]	0 % (0/54)
Silva-Filho *et al.,* 2009 [20]	2,2 % (1/45)
Elhao *et al.,* 2009 [21]	0 % (0/50)
Zubke *et al.,* 2009 [16]	4,6 % (4/87)
Ghirardini *et al.* 2013 [22]	0,2 % (1/500)

ns : non spécifié

Même si certaines de ces études sont limitées par leur hétérogénéité dans les populations étudiées (parité, taille de l'utérus, prolapsus associé, etc.), dans l'expertise des chirurgiens (souvent non spécifiée) et dans le processus de randomisation (parfois mal défini), la pratique clinique montre un bénéfice réel sur la douleur postopératoire et la gestion de l'antalgie postopératoire en comparaison à la technique de suture aux fils [15]. Associée à l'application des principes de réhabilitation précoce, la chirurgie ambulatoire peut être proposée à une très grande majorité des patientes, à condition d'établir et de respecter un programme multidisciplinaire de prise en charge péri-opératoire.

Dans un essai randomisé multicentrique en simple aveugle incluant 8 centres universitaires aux Pays-Bas et 100 patientes, Lakeman s'est intéressé aux coûts moyens de la prise en charge intra-hospitalière en cas d'utilisation des pinces de thermofusion [17]. En les comparant à la technique classique de suture aux fils, l'auteur ne retrouvait pas de différence significative (Tableau III). Le surcoût lié au dispositif était compensé par la diminution de la durée opératoire et par la réduction de la durée du séjour hospitalier. Par contre, le coût des soins extra-hospitaliers était significativement augmenté dans le groupe « thermofusion », principalement, d'après l'auteur, en raison de 4 patientes ayant consulté de multiples fois.

Tableau III - Coûts moyens intra-hospitaliers liés à l'hystérectomie vaginale évalués dans l'étude de Lakeman selon l'utilisation ou non des pinces de thermofusion [17]

	Thermofusion	**Conventionnel**	**p**
Opération (hors dispositif)	616 €	688 €	_
Séjour	1 713 €	1 852 €	_
Soins intra-hospitaliers totaux	3 102 €	2 903 €	0,26

III. L'APPORT DES NOUVELLES ÉNERGIES EN CŒLIOSCOPIE

La voie cœlioscopique s'est développée avec l'avènement de l'électrochirurgie, et notamment des pinces bipolaires qui permettent une coagulation efficace et sûre des pédicules vasculaires. Les avantages liés à l'utilisation des nouvelles énergies en cœlioscopie (comme la thermofusion ou l'énergie ultra-sonique) semblent cependant plus limités par rapport à la voie vaginale, notamment concernant la diminution de la douleur et de la période de convalescence postopératoire. En pratique clinique, les principaux bénéfices attendus sont une amélioration de l'ergonomie du chirurgien, la possibilité de réduire le nombre de trocarts accessoires et une diminution de la durée opératoire. Il n'y a actuellement pas de preuve suffisante permettant d'affirmer une diminution significative des pertes sanguines avec l'utilisation des nouvelles énergies [23]. Leur coût semble également un frein à une utilisation systématique dans un environnement déjà onéreux en comparaison à la voie vaginale [24]. Cependant, un essai randomisé a pu récemment démontrer un gain d'économie en raison de la diminution significative du temps opératoire engendrée [25]. L'essai randomisé de Holloran-Schwartz a comparé, au cours d'une hystérectomie cœlioscopique, les temps opératoires nécessaires à la dissection et à l'hémostase des pédicules utérins en fonction de l'énergie utilisée. Le type d'énergie était randomisé pour le côté gauche entre coagulation à la pince bipolaire puis section aux ciseaux monopolaires et application de 2 cycles d'hémostase puis section avec une pince de thermofusion, chacune des patientes étant son propre contrôle. L'énergie utilisée pour le côté droit au cours de l'hystérectomie était l'inverse de celle utilisée pour le côté gauche. L'auteur retrouvait une différence moyenne de 4,7 min par côté en faveur de la pince de thermofusion à usage unique ($p < 0{,}001$), cette différence allant jusqu'à 8,3 min pour les internes ($p < 0{,}001$). L'économie réalisée pour les deux côtés atteignait ainsi 254,16 dollars US par cas pour le coût global per-opératoire et jusqu'à 931,96 dollars US si l'opération était entièrement réalisée par l'interne [25]. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études d'analyse globale de coût prenant, notamment, en compte les complications péri-opératoires et les coûts intra/extra-hospitaliers totaux.

IV. TECHNIQUE DE L'HYSTÉRECTOMIE VAGINALE MINI-INVASIVE

La technique d'hystérectomie vaginale mini-invasive détaillée ici est celle initialement décrite et développée par Henri Clavé [10, 26]. Elle nécessite la connaissance des propriétés de la thermofusion et s'appuie sur l'application des principes de la réhabilitation précoce.

Afin de diminuer les risques potentiels de complications liés à l'utilisation de la thermofusion, 3 grands principes doivent être respectés :

- travailler au centre du vagin, dans l'axe vaginal, ce qui n'est possible qu'après amputation cervicale ;
- ne jamais exercer de traction sur les tissus au cours de l'utilisation de la thermofusion ;
- aspirer en continu la vapeur d'eau dégagée lors des cycles d'hémostase.

La patiente est installée en position lithotomique, le plus souvent sous anesthésie générale dans notre expérience. Les aides sont placés de chaque côté de l'opérateur, préférentiellement debout, tandis que l'instrumentiste se trouve en retrait par rapport au champ opératoire. Un sondage urinaire évacuateur est réalisé en début d'opération si la patiente n'a pas vidé sa vessie auparavant. Un bloc para-cervical, pouvant être associé à un bloc pudendal, est réalisé afin de potentialiser de manière synergique l'effet antalgique de l'anesthésie générale. Les temps opératoires initiaux sont les mêmes qu'en chirurgie vaginale conventionnelle : colpotomie circulaire au bistouri froid puis désinsertion vaginale avec clivage vésico-vaginal et ouverture du cul-de-sac recto-utérin. L'opérateur s'assure alors de l'absence d'endométriose pelvienne ou d'adhérences intra-abdominales qui pourraient limiter la mobilité de l'utérus. Le jeu des valves vaginales refoulant le rectum et la vessie, protégeant également les parois vaginales, est indispensable durant toutes les étapes de l'hystérectomie (Figure 1). L'hémostase et la section des ligaments utéro-sacrés et du paracervix de chaque côté sont réalisées avec la pince de thermofusion (Figure 2). Une amputation cervicale est ensuite nécessaire afin de pouvoir mobiliser latéralement le corps utérin et aborder le pédicule utérin dans l'axe vaginal, au centre du vagin. Le corps utérin en forme de « poire » prend alors la forme d'une « pomme » (Figure 3). Le pédicule utérin est abordé avec un angle plus aigu que les 45-90° utilisés en

chirurgie abdominale. Cette précaution est indispensable pour éviter les blessures thermiques, notamment au niveau urétéral. L'hémostase de l'artère utérine est ainsi réalisée de façon non sélective à l'aide de la pince de thermofusion dont la convexité est accolée à l'utérus (principe de « joue contre joue ») (Figure 4). Il est important de n'exercer aucune traction excessive de l'utérus lors de ce temps opératoire, au risque de déchirer le pédicule ou d'obtenir une hémostase inefficace. La vapeur d'eau libérée par la pince au cours du cycle d'hémostase est, par ailleurs, aspirée continuellement par l'un des aides afin d'éviter tout risque de brûlure vaginale. Le péritoine du cul-de-sac vésico-utérin peut être ouvert facilement après cette étape, son abord étant facilité par l'amputation cervicale préalable. La rotation progressive de l'utérus et l'hémostase successive des éléments du ligament large permettent ensuite d'accéder aux pédicules annexiels. De la même manière, ceux-ci sont traités dans l'axe du vagin, sans extérioriser l'utérus, après qu'une grande compresse marquée ait été introduite en arrière de l'utérus pour éloigner les anses digestives (Figure 5). En cas d'annexectomie associée, l'hémostase des pédicules infundibulo-pelviens est également réalisée par la pince de thermofusion et généralement favorisée par la section préalable du ligament rond. Le vagin est fermé par un surjet non passé prenant la berge vaginale antérieure, le péritoine pré-vésical, le péritoine pré-rectal et la berge vaginale postérieure. Aucune mèche vaginale ni sonde urinaire à demeure n'est laissée en place, favorisant la mobilisation précoce (lever à la 4e heure) et diminuant le risque d'infection urinaire. L'alimentation orale est débutée 4 heures après le réveil. Le retour à domicile est possible le jour même de l'opération après évaluation médicale par l'anesthésiste et le chirurgien (critères de sortie à remplir). Des consignes écrites sont données à la patiente lors de son départ avec un numéro à contacter en cas d'urgence. Elle est revue systématiquement à 1 semaine et 1 mois pour un contrôle postopératoire.

Figure 1 - Les 3 étapes initiales de l'hystérectomie vaginale mini-invasive

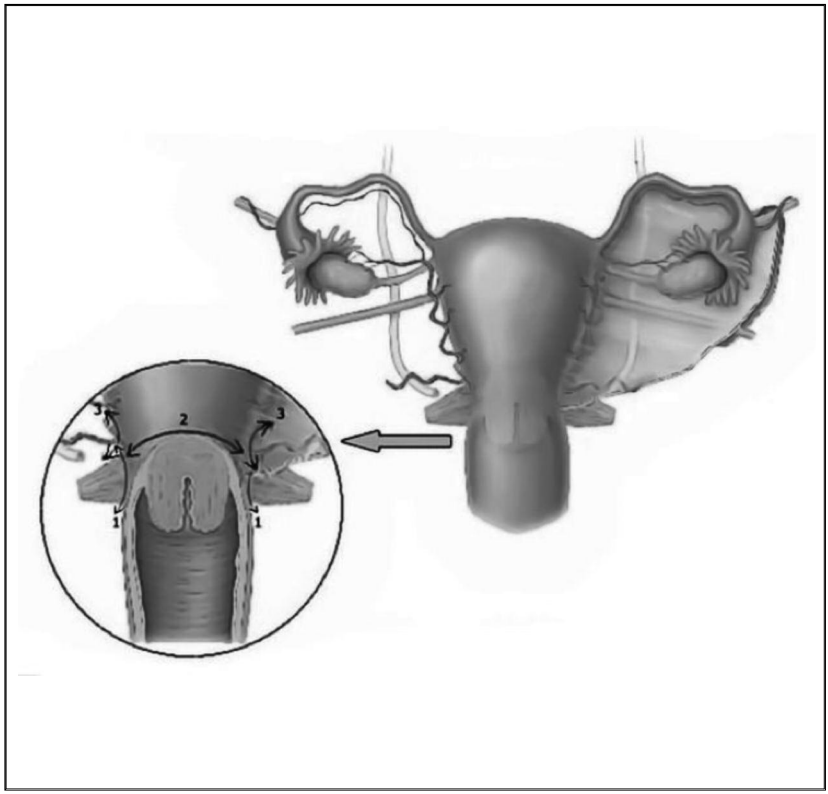
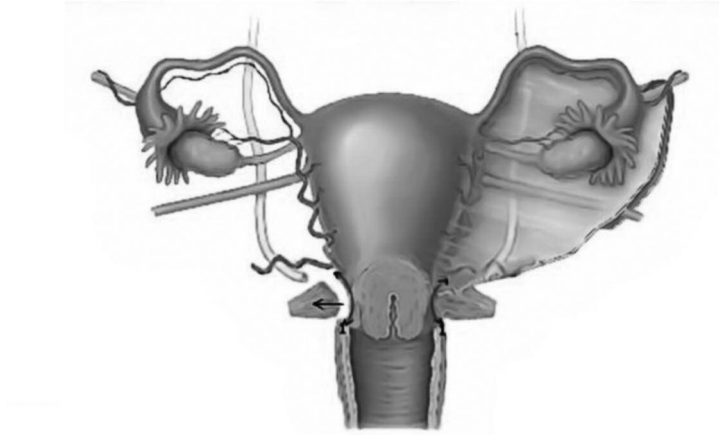


Figure 2 - Traitement hémostatique des ligaments utéro-sacrés et des paracervix



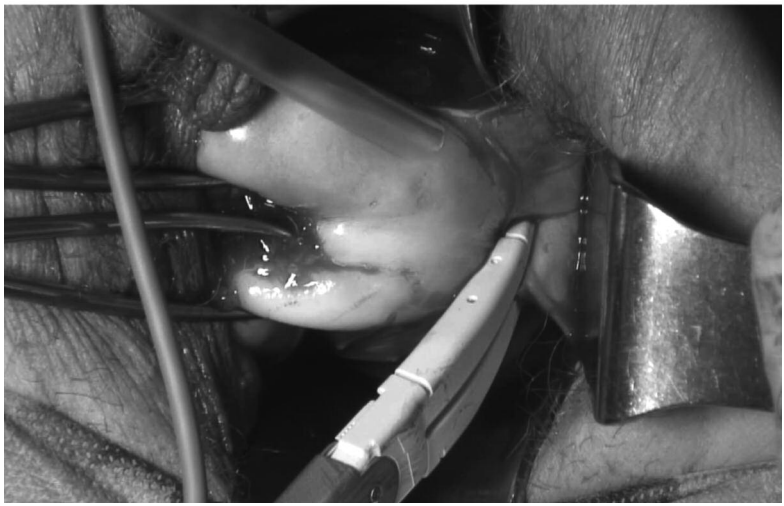


Figure 3 - Amputation cervicale

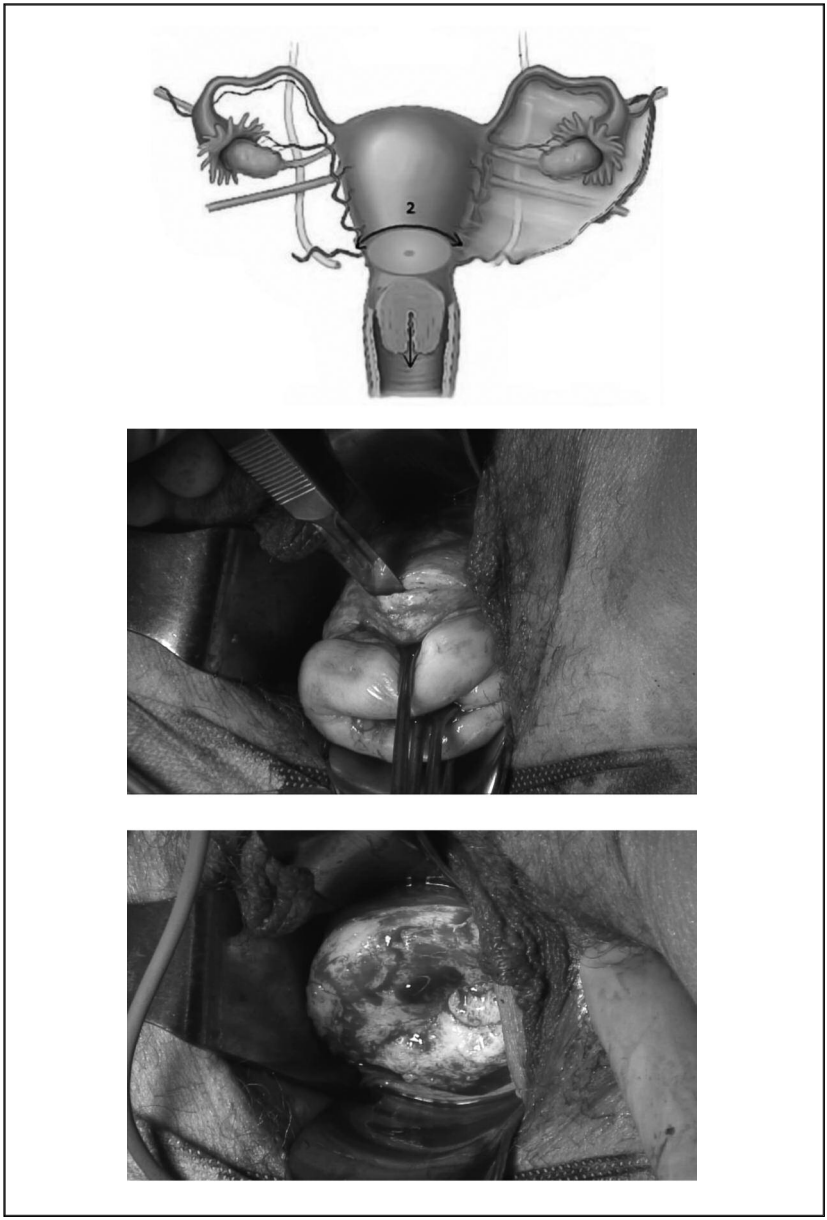
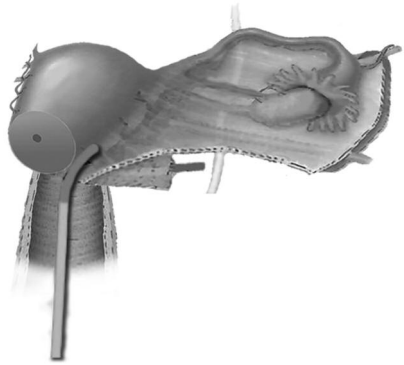


Figure 4 - Traitement hémostatique du pédicule utérin gauche avec application de la pince « joue contre joue »



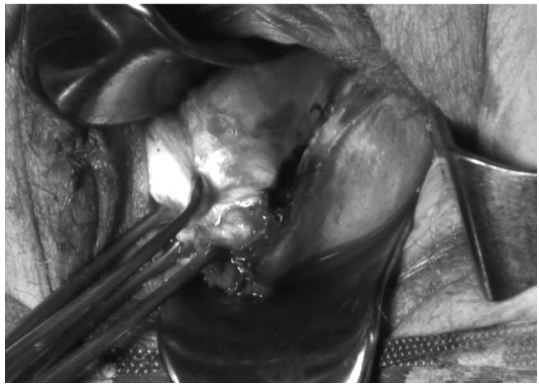


Figure 5 - Traitement hémostatique du pédicule annexiel gauche

CONCLUSION

L'application des principes de réhabilitation précoce et l'utilisation des nouvelles énergies marquent une évolution majeure dans la réalisation des hystérectomies vaginales en améliorant significativement la prise en charge globale des patientes, notamment en diminuant les douleurs postopératoires et la durée d'hospitalisation. L'apprentissage de l'hystérectomie vaginale mini-invasive doit s'appuyer sur la mise en place d'un programme d'enseignement chirurgical structuré s'adressant tout particulièrement aux jeunes chirurgiens gynécologues.

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

Bibliographie

[1] Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. Lancet 1995;345(8952):763-4.

[2] Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced recovery after surgery programs *versus* traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dis Colon Rectum 2013;56(5):667-78.

[3] Moore J. Vaginal hysterectomy. Its success as an outpatient procedure. AORN J 1988;48(6): 1114,1116-20.

[4] Zakaria MA, Levy BS. Outpatient vaginal hysterectomy: optimizing perioperative management for same-day discharge. Obstet Gynecol 2012;120(6):1355-61.

[5] Yoong W, Sivashanmugarajan V, Relph S, Bell A, Fajemirokun E, Davies T, et al; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Team for Gynaecology and Anaesthesia. Can enhanced recovery pathways improve outcomes of vaginal hysterectomy? Cohort control study. J Minim Invasive Gynecol 2014;21(1):83-9.

[6] Levy BS, Luciano DE, Emery LL. Outpatient vaginal hysterectomy is safe for patients and reduces institutional cost. J Minim Invasive Gynecol 2005;12(6):494-501.

[7] O'Neal MG, Beste T, Shackelford DP. Utility of preemptive local analgesia in vaginal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 2003;189(6): 1539-41.

[8] Long JB, Eiland RJ, Hentz JG, Mergens PA, Magtibay PM, Kho RM, *et al.* Randomized trial of preemptive local analgesia in vaginal surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2009;20(1):5-10.

[9] Janssen PF, Brölmann HA, Huirne JA. Effectiveness of electrothermal bipolar vessel-sealing devices *versus* other electrothermal and ultrasonic devices for abdominal surgical hemostasis: a systematic review. Surg Endosc 2012;26(10):2892-901.

[10] Clavé H, Niccolaï P. Hystérectomie sans douleurs : une technique innovante. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003;32(4):375-80.

[11] Eberli D, Hefermehl LJ, Müller A, Sulser T, Knönagel H. Thermal spread of vessel-sealing devices evaluated in a clinically relevant *in vitro* model. Urol Int 2011;86(4):476-82.

[12] Kroft J, Selk A. Energy-based vessel sealing in vaginal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2011;118(5):1127-36.

[13] Hefni MA, Bhaumik J, El-Toukhy T, Kho P, Wong I, Abdel-Razik T, *et al.* Safety and efficacy of using the LigaSure vessel sealing system for securing the pedicles in vaginal hysterectomy: randomised controlled trial. BJOG 2005;112:329-33.

[14] Douay N, Belot F, Bader G, Guyot B, Heitz D, Fauconnier A. Douleur post-opératoire après hystérectomie par voie vaginale selon la méthode d'hémostase utilisée : thermofusion ou suture aux fils. Gynecol Obstet Fertil 2007;35(7-8):632-6.

[15] Dubuisson J, Golfier F, Massoud M, Benchaïb M, Bryssine B, Raudrant D. Hystérectomie vaginale par électrofusion : étude sur 96 cas. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(1):82-7.

[16] Zubke W, Hornung R, Wasserer S, Hucke J, Fullers U, Werner C, *et al.* Bipolar coagulation with the BiClamp forceps *versus* conventional suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients. Arch Gynecol Obstet 2009;280:753-60.

[17] Lakeman MM, The S, Schellart RP, Dietz V, ter Haar JF, Thurkow A, *et al.* Electrosurgical bipolar vessel sealing *versus* conventional clamping and suturing for vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial. BJOG 2012; 119(12):1473-82.

[18] Levy B, Emery L. Randomized trial of suture *versus* electrosurgical bipolar vessel sealing in vaginal hysterectomy. Obstet Gynecol 2003; 102:147-51.

[19] Cronjé HS, de Coning EC. Electrosurgical bipolar vessel sealing during vaginal hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet 2005;91:243-5.

[20] Silva-Filho AL, Rodrigues AM, de Castro Monteiro MV, da Rosa DG, Pereira e Silva YMB, Werneck RA, *et al.* Randomized study of bipolar vessel sealing system *versus* conventional suture ligature for vaginal hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;146:200-3.

[21] Elhao M, Abdallah K, Serag I, El-Laithy M, Agur W. Efficacy of using electrosurgical bipolar vessel sealing during vaginal hysterectomy in patients with different degrees of operative difficulty: a randomised controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;147:86-90.

[22] Ghirardini G, Mohamed M, Bartolamasi A, Malmusi S, Dalla Vecchia E, Algeri I, *et al.* Minimally invasive vaginal hysterectomy using bipolar vessel sealing: preliminary experience with 500 cases. J Obstet Gynaecol 2013;33(1):79-81.

[23] Janssen PF, Brölmann HA, van Kesteren PJ, Bongers MY, Thurkow AL, Heymans MW, Huirne JA. Perioperative outcomes using LigaSure compared with conventional bipolar instruments in laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. BJOG 2011;118(13):1568-75.

[24] Cho HY, Park ST, Kim HB, Kang SW, Park SH. Surgical outcome and cost comparison between total vaginal hysterectomy and laparoscopic hysterectomy for uteri weighing > 500 g. J Minim Invasive Gynecol 2014;21(1):115-9.

[25] Holloran-Schwartz MB, Gavard JA, Martin JC, Blaskiewicz RJ, Yeung PP Jr. Single-Use Energy Sources and Operating Room Time for Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Controlled Trial. J Minim Invasive Gynecol 2016;23(1):72-7.

[26] Dubuisson J, Popescu S, Clavé H. Comment je fais… une hystérectomie vaginale mini-invasive utilisant la thermofusion. Gynecol Obstet Fertil 2016;44(5):296-8.

Modalités thérapeutiques chirurgicales des lésions intra-épithéliales du col utérin

J. Gondry *, J. Chevreau, S. Lanta, C. Muszynski
(Amiens)

Résumé

Le traitement des lésions intra-épithéliales du col utérin est, aujourd'hui, le plus souvent réalisé à l'aide d'une anse diathermique. Ce geste simple et rapide est pratiqué très fréquemment, puisqu'on estime à plus de 30 000 le nombre de conisations par an en France. Il faut avoir un geste à la fois « carcinologique », réalisant l'exérèse totale de la lésion, mais également « économe » si l'on veut limiter les conséquences délétères de ce geste. Les complications obstétricales sont bien documentées aujourd'hui et sont directement en relation avec la hauteur (et sans doute le volume) de la pièce opératoire. Il est impératif de minimiser ces risques en réduisant le volume d'exérèse. Ceci impose une parfaite reconnaissance de la topographie de la lésion et donc une exérèse sous contrôle colposcopique. Il s'agit donc d'un geste colposcopique plus que d'un geste chirurgical.

Mots clés : conisation, anse diathermique, accouchement prématuré

CHU Amiens - Site Sud - Service de gynécologie-obstétrique - 80054 Amiens

* Correspondance : gondry.jean@chu-amiens.fr

INTRODUCTION

L'exérèse chirurgicale d'une partie du col utérin (communément dénommée conisation) est le traitement de référence des lésions histologiques de haut grade et représente la dernière étape de prévention secondaire du cancer du col utérin.

La première intervention sur le col est attribuée à Ambroise Paré au XVIe siècle. En 1652, Tulipus d'Amsterdam décrit la première amputation, et c'est en 1815 que le baron de Lisfranc réalise la première conisation. Toutes ces interventions sont bien sûr réalisées au bistouri et il faut attendre Hyams, en 1920, pour réaliser la première exérèse au bistouri électrique.

Dans les années 1980, le souci de réduire l'exérèse dans une population de plus en plus jeune a été à l'origine du développement des traitements destructeurs par vaporisation laser. En raison du risque d'un tel traitement en cas de sous-évaluation diagnostique, les années 1990 ont vu le retour en force des méthodes permettant une étude anatomopathologique, d'autant que l'utilisation de l'anse diathermique a pris son essor, permettant des électro-résections de toute taille.

Le geste pourrait paraître simple et anodin mais il n'en est rien ; en effet, il faut avoir un geste à la fois « carcinologique », réalisant l'exérèse de la lésion en totalité, mais également « économe », si l'on veut limiter les conséquences obstétricales et les sténoses gênant ultérieurement le suivi de ces patientes à risque.

La seule solution pour remplir ces objectifs est de mener le geste sous contrôle colposcopique permettant un repérage millimétrique de la lésion. On peut résumer en disant qu'**il s'agit davantage d'un geste colposcopique que d'un geste chirurgical**.

Les sociétés savantes américaines, européennes mais aussi françaises ont compris l'importance de ceci en publiant des recommandations ou chartes encadrant la réalisation de ces conisations.

Après avoir, dans un premier temps, abordé l'environnement, nous décrirons la technique de référence et ses éventuelles complications.

I. INDICATIONS ET CONSÉQUENCES DES GESTES CHIRURGICAUX SUR LE COL

Selon les données du PMSI de 2013, 31 863 femmes ont subi au moins une conisation du col de l'utérus. Dans la même période, ont été réalisées 12 162 destructions laser et 13 737 destructions par une autre méthode. Ceci représente environ 50 000 gestes sur le col répertoriés par an en France. Ce chiffre paraît considérable si l'on connaît les indications actuelles des exérèses qui sont limitées aux :

– lésions histologiques de haut grade (regroupant les anciennes CIN2 et CIN3) ;
– adénocarcinomes (avec exérèse cylindrique et curetage endocervical) ;
– lésions de bas grade persistant depuis plus de 24 mois (mais la surveillance est également possible dans ces situations).

Une aide peut être apportée dans la prise de décision par la connaissance de l'histoire personnelle de la patiente (âge, histoire cytologique, résultat des biopsies) mais aussi et surtout par les données de la colposcopie [1].

Il n'est pas possible, selon les données du PMSI, de connaître les indications et les résultats anatomopathologiques de ces 50 000 interventions, mais on peut penser que nombre ne répondent pas aux indications précitées.

Les conséquences de ces gestes sont pourtant aujourd'hui de mieux en mieux connues. Les conséquences obstétricales sont sans doute les plus sévères. On considère effectivement que pour 500 conisations réalisées chez des patientes en âge de procréer, une naissance prématurée suivie du décès de l'enfant sera consécutive à cette conisation [2].

Aujourd'hui, 5,7 % des patientes conisées pour une lésion histologique de haut grade ont moins de 25 ans et 58,1 % ont moins de 40 ans et sont donc en âge de procréer.

En France, une patiente sur trois ou quatre qui a bénéficié d'un traitement d'exérèse chirurgicale est susceptible d'être enceinte par la suite [3].

La méta-analyse de Kyryiou en 2016 [4] nous permet d'avoir les informations actualisées sur ces risques obstétricaux. Le risque d'accouchement prématuré avant 37 semaines d'aménorrhée, quelle que soit la technique, est augmenté avec un risque relatif de 1,78. Il est de 2,4 pour les accouchements avant 32-34 semaines d'aménorrhée et de 2,54 avant 28-30 semaines d'aménorrhée.

Si l'on considère l'outil, le risque relatif d'accoucher avant 37 semaines est de 2,7 avec le bistouri froid, de 2,11 avec la conisation laser et de 1,56 avec l'anse diathermique.

L'autre élément très important à prendre en compte dans le risque d'accouchement prématuré est la hauteur du cône :

≤ 10 mm : risque relatif à 1,54 ;
> 10 à 12 mm : risque relatif à 1,93 ;
> 15 à 17 mm : risque relatif à 2,77 ;
≥ 20 mm : risque relatif à 4,91.

On ajoutera que, parallèlement, les risques de chorioamniotite, de rupture prématurée des membranes, d'admission en unité néonatologie et de mortalité périnatale sont très significativement augmentés avec tous ces traitements [4].

Le deuxième point important à considérer est le risque de sténose postopératoire. En effet, si le geste est très large ou si la patiente est ménopausée, les risques de sténose sont augmentés, gênant ultérieurement la surveillance post-thérapeutique [5]. Or, la surveillance reste un point essentiel, dans la mesure où les patientes ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale restent toute leur vie à risque d'avoir un cancer invasif du col (RR = 3,5 à 5) [6]. Reste alors à définir qui doit traiter, avant d'aborder comment traiter. L'expérience de l'opérateur est un atout majeur, que l'on peut évaluer, eu égard aux publications que l'on retrouve dans la littérature, sur deux critères : la qualité des marges d'exérèse et l'interprétabilité des pièces opératoires.

Ulrich [7], par exemple, observant 411 conisations à l'anse avec colposcopie préopératoire immédiate, met en évidence une performance croissante statistiquement significative selon les qualifications des opérateurs (Tableau I).

Bien que la conisation soit considérée comme une chirurgie « mineure », une compétence colposcopique est un prérequis essentiel pour obtenir un résultat optimal.

Nous pouvons résumer en précisant qu'aucune thérapeutique ne peut être réalisée sans la connaissance du double impératif : tout ce qui prolifère doit être ôté et tout ce qui « répare » doit être respecté (ce qui suppose une pratique régulière de la colposcopie).

Tableau I - Performance de l'opérateur en fonction de son expertise [7]

	Marges positives	**%**	
Interne	97	22 %	
Gynécologue sénior	138	16 %	
Référent	124	5 %	p < 0,001

II. TECHNIQUE

II.a. Principe général

Les lésions intraépithéliales de haut grade (anciens CIN 2 et 3) et les adénocarcinomes *in situ* du col utérin sont liés à des infections par un HPV oncogène au niveau des cellules basales et de réserve de la zone de transformation. Les virus accèdent à cette zone correspondant à une surface dynamique en termes de régénération cellulaire et se situant au niveau de la ligne de jonction squamo-cylindrique (rencontre de l'épithélium malpighien et glandulaire). Une fois l'indication d'exérèse chirurgicale bien posée, quelques principes doivent être connus.

L'exérèse de la lésion doit être suffisamment profonde pour garantir la résection de la totalité des cryptes glandulaires potentiellement envahies, une profondeur de 5 à 7 mm est ainsi classiquement requise (Figures 1 et 2). L'obtention d'une exérèse en marges saines permet une réduction du risque de récidive [8].

Figure 1 - Schéma illustrant la profondeur des cryptes glandulaires [34]

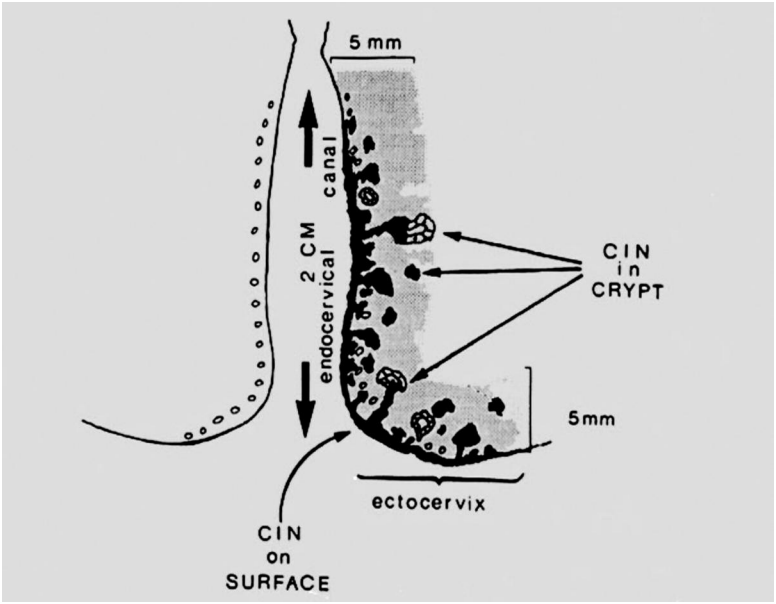
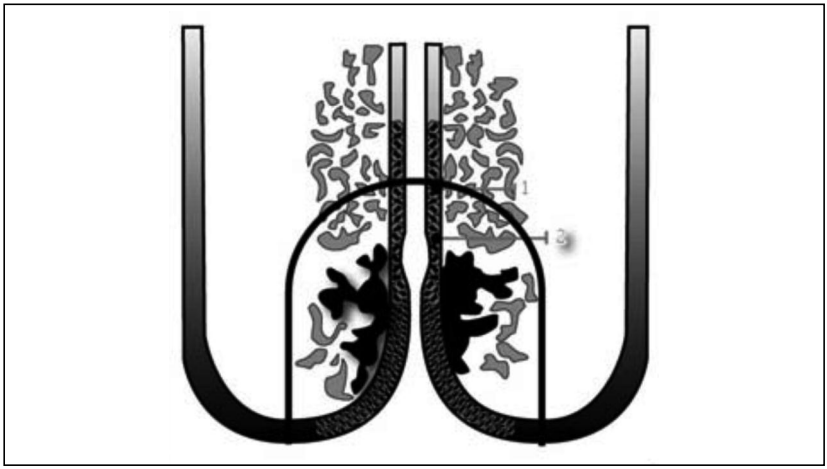


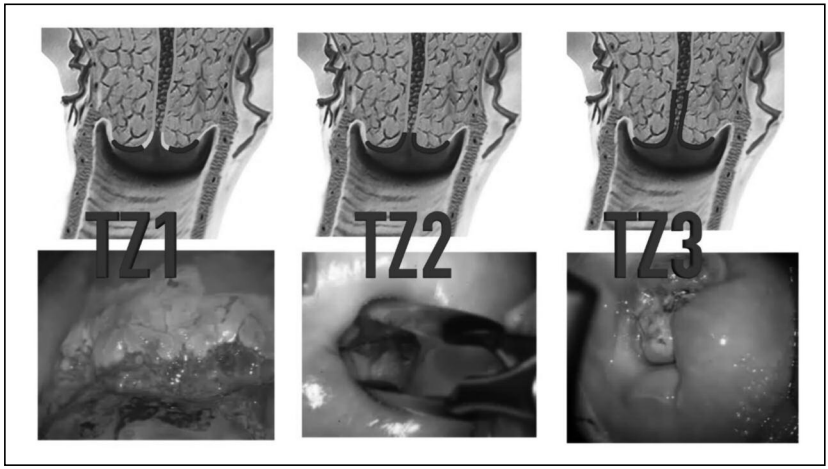
Figure 2 - Schéma illustrant la forme du cône nécessaire pour l'ablation des éventuelles lésions dans la profondeur des glandes



Ainsi, la résection doit passer à au moins 2 mm en dehors de la lésion de haut grade en périphérique et à 5 mm minimum en profondeur, d'où l'importance d'une évaluation lésionnelle peropératoire précise ainsi que de la ligne de jonction (Figure 3). La ligne de jonction est visible lorsque, grâce à la colposcopie après application d'acide acétique, les premières papilles cylindriques normales sont reconnues. Cette jonction est donc classée type 1, 2, ou 3. Dans le type 1, la ligne est extériorisée, le type 2 impose l'utilisation d'un instrument pour écarter les lèvres du col pour visualiser les papilles. Dans le type 3, les papilles sont situées haut dans l'endocol et ne sont pas accessibles. Cette notion est capitale et va guider le choix de l'instrument et le geste opératoire.

On note, qu'en cas de présence d'un dispositif intra-utérin, le chirurgien pourra repousser les fils dans l'endocol à l'aide d'une pince à disséquer avant d'effectuer la conisation. Il veillera à les repositionner en fin d'intervention.

Figure 3 - Différents types de localisation de ligne de jonction



II.b. Les trois instruments utilisables

Trois techniques chirurgicales d'exérèse existent pour la prise en charge des lésions histologiques de haut grade. Les « classiques » conisations, au bistouri froid ou au laser, tendent néanmoins à disparaître au profit de l'électrorésection à l'anse diathermique (ERAD). À ces méthodes, on peut ajouter, pour certaines indications et situations exceptionnelles, l'hystérectomie.

L'exérèse chirurgicale des lésions histologiques de haut grade est la méthode de référence. Les différentes techniques destructrices (vaporisation laser, cryothérapie) sont, elles, réservées aux lésions histologiques de bas grade. Les méthodes d'exérèse permettent l'obtention d'une pièce opératoire avec un examen histologique. Cette analyse anatomopathologique renseignera sur le caractère complet de la résection, et surtout sur la sévérité réelle des lésions et en particulier concernant l'existence d'un éventuel foyer micro-invasif, non repéré précédemment à la colposcopie. En effet, entre 0,5 et 8 % de cancers sont ainsi découverts à l'examen des pièces d'exérèse [9, 10].

Si le premier objectif de la conisation est d'obtenir l'exérèse complète de la lésion et donc de prévenir l'évolution vers le cancer, elle présente également un autre impératif : être le plus économique possible en vue de limiter la morbidité obstétricale chez des patientes le plus souvent en âge de procréer. Ainsi, ce geste doit être

réalisé par un colposcopiste chevronné maîtrisant parfaitement cette technique chirurgicale. À cet effet, des recommandations claires issues des principales sociétés savantes, nationale et européenne, ont été émises [C, D].

II.c. La réalisation pratique

L'acte opératoire « conisation » sera donc une partition en quatre temps :

- 1er temps : repérage exact de la lésion et classification TZ1, 2 ou 3 ;
- 2e temps : section qui ne durera que quelques secondes avec une anse ;
- 3e temps : hémostase ;
- 4e temps : curetage endocervical et vérification de l'absence de lésions vaginales associées.

La résection des lésions intraépithéliales du col utérin, quelle que soit la technique utilisée, est une procédure relativement simple réalisable en chirurgie ambulatoire. Quel que soit l'instrument, la conisation est réalisée après mise en position gynécologique. La mise en place de champs stériles n'est pas toujours indispensable, de même que le sondage vésical évacuateur (vessie vide nécessaire cependant). L'exposition du col utérin est réalisée à l'aide d'un spéculum et écarteur latéraux.

Si l'anesthésie générale ou locorégionale est envisageable, notamment en cas de patiente très anxieuse, l'anesthésie locale permet une sortie plus rapide avec un degré d'analgésie comparable. Elle permettrait, en outre, une réduction de la taille des pièces opératoires avec un taux de marges saines comparables [11]. Le chirurgien instille l'anesthésiant (généralement xylocaïne à 1 ou 2 %) aux quatre points cardinaux cervicaux. Les protocoles varient selon les habitudes de chacun, de même que les doses injectées, mais 4 ml par lieu d'injection suffisent à obtenir une analgésie complète du col. Ailleurs, les anesthésistes peuvent être sollicités pour la réalisation du bloc paracervical.

II.c.1. 1er temps : repérage colposcopique

La visualisation des papilles cylindriques permettra de reconnaître la limite interne de la lésion et de la classer selon la terminologie TZ1, TZ2 ou TZ3.

Ailleurs, l'examen permettra aussi de repérer les zones de transformations atypiques de grade 2 (TAG), sachant qu'elles peuvent être entourées de transformation atypique de grade 1. En effet, comme l'explique Jacques Marchetta, la réparation de l'ectropion se réalise de façon centripète (TAG I) vers l'orifice externe du col, mais la pénétration d'HPV au niveau de la ligne de jonction provoque l'installation d'une zone pathologique (TAG II) qui évolue de façon centrifuge.

Immanquablement, ces deux mouvances en sens opposé vont se rencontrer et former une frontière appelée « *inner border line* » ou ligne de bordure interne [12].

La reconnaissance de cette ligne est assurément l'élément le plus fondamental pour ajuster au plus exact la ligne externe de coupe chirurgicale, sachant bien sûr que la zone pathologique se situe en dedans de cette ligne de bordure interne et qu'il est inutile de déborder la résection au-delà de cette limite.

Au total, la profondeur de section sera délimitée par l'examen à l'acide acétique, les limites externes par l'examen acide acétique et lugol.

II.c.2. 2e temps : outils pour réaliser la section

L'ancêtre : la conisation au bistouri froid

Cette technique, ancêtre de l'ERAD, est réalisée à l'aide d'un bistouri froid à lame coudée. Elle est réalisée au bloc opératoire, généralement sous anesthésie générale du fait d'une procédure plus longue et douloureuse. L'installation est commune, mais il faudra un matériel d'aspiration à disposition en raison d'une hémorragie éventuelle pouvant gêner le geste. Après la colposcopie, deux points de traction par des fils sous tension sont placés à midi et 6 h au sein même de la future pièce opératoire. Une incision circulaire est réalisée autour des fils de traction, et la résection est poursuivie jusqu'à la hauteur désirée. Cette technique étant potentiellement hémorragique, une ligature préventive des artères cervico-vaginales ou l'infiltration du tissu cervical par une solution vasoconstrictive peuvent également s'envisager. Une fois la résection réalisée, l'hémostase définitive est effectuée par la suture cervicale, soit à l'aide de points de Sturmdorf, très invaginants, soit à l'aide d'un surjet passé de la muqueuse exocervicale au voisinage du néo-orifice. Ces sutures induisent souvent des cicatrices rétractiles qui peuvent gêner la surveillance ultérieure [13]. La fréquence des hémorragies secondaires est relativement élevée, dans cette technique, et est estimée entre 2 et 15 % [14].

Bien que toujours pratiquée aujourd'hui dans certains centres, cette technique tend à disparaître progressivement. En effet, elle permet, certes, d'éviter d'éventuels artefacts thermiques pouvant gêner l'interprétation anatomopathologique mais, outre les difficultés techniques qu'elle entraîne, elle présente surtout le désavantage d'une résection de dimensions beaucoup plus importantes sans réduction des taux de récidive ou de marges non saines [15]. La morbidité obstétricale étant directement liée aux dimensions de la pièce amputée au col utérin, cela a poussé de nombreux centres à abandonner la conisation au bistouri froid au profit de l'ERAD [16-18].

La conisation au laser

Cette technique est, un temps, apparue comme une alternative intéressante à la conisation au bistouri froid, en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase obtenue sans suture cervicale. Le spéculum doit être recouvert de matériel ne renvoyant pas le faisceau laser (évitant les accidents éventuels) ; il doit être associé à un dispositif d'extraction de fumée qui sera générée lors du geste et gênerait le déroulement de la résection. Si elle est réalisable sous anesthésie locale, les principes généraux sont globalement les mêmes que ceux de la conisation au bistouri froid. Après avoir suivi les contours de la lésion, la section laser se poursuit jusqu'à la profondeur souhaitée, il faut ensuite « incliner » le cône à l'aide du fil tracteur pour compléter la section en dedans et, enfin, faire « tomber » la pièce opératoire à l'aide d'une section finale autour du canal endocervical au bistouri froid.

On utilise un laser CO_2 à forte densité d'énergie (50 watts) avec un faisceau de section fin (0,5 mm de diamètre). La section au laser permet, en général, une hémostase suffisante, mais un complément d'hémostase peut être réalisé par l'impact défocalisé du rayon laser. Outre le fait que cette technique nécessite un équipement spécifique (et coûteux), elle présente également l'inconvénient de perturber la lecture des marges de résection du fait de la diffusion thermique générée par le laser [19].

L'électrorésection à l'anse diathermique (ERAD)

Cette technique constitue, aujourd'hui, la technique de référence en matière de prise en charge des lésions histologiques de haut grade. On se souviendra que l'origine de cette technique est française, décrite initialement par Coupez et Cartier, puis diffusée par les Anglo-Saxons.

Contrairement aux méthodes précédemment décrites, l'utilisation de l'anse permet un geste rapide et ainsi réalisable encore plus aisément sous anesthésie locale. Effectuée sous contrôle colposcopique, elle

permet la réalisation d'une exérèse parfaitement adaptée à la taille et la topographie de la lésion [20, 21]. En termes de répercutions obstétricales, cette technique a permis une réduction spectaculaire des accouchements prématurés et ruptures prématurées des membranes [22, 23].

L'anesthésie locale peut être proposée ; le spéculum sera muni d'un dispositif d'extraction de fumée.

Deux types d'anses existent : l'anse semi-circulaire et l'anse triangulaire de Fisher. L'objectif étant d'obtenir, outre une exérèse complète, une épargne maximale de tissus cervicaux sains, l'anse semi-circulaire représente le choix le plus logique, puisque permettant l'obtention d'un cône de plus petite hauteur, ce qui est fondamental pour limiter la morbidité obstétricale [24]. Les anses semi-circulaires actuellement disponibles sur le marché sont soit de taille fixe comprise entre 10 et 25 mm de diamètre, soit de taille variable. Sous visualisation colposcopique directe, la résection est réalisée en mode section pure, en un seul mouvement latéral de vitesse constante.

Le chirurgien repère le site d'introduction de l'anse dans le tissu cervical à 2 à 3 mm en dehors de la zone pathologique repérée et choisit la profondeur d'introduction de l'anse. C'est ici que la classification TZ va permettre de juger de la profondeur nécessaire et donc de l'anse à choisir. Schématiquement :

– TZ1 justifie d'avoir une profondeur de 0,7 à 1 cm ;
– TZ2 justifie une profondeur de 1 cm à 1, 5 cm ;
– TZ3 justifie une profondeur de 1 cm à 2 voire 2,5 cm.

Le réglage du générateur lors de l'ERAD est important. En cas de puissance trop élevée, il existe un risque d'altération des berges de la pièce opératoire rendant l'analyse des marges impossible. Il convient donc d'utiliser un courant de section le plus faible possible, permettant, néanmoins, une résection en un seul mouvement. Le tableau II constitue un exemple de réglage en fonction de la situation. En pratique, beaucoup de générateurs ont des réglages automatisés.

L'anse est choisie en fonction des dimensions et de l'extension endocervicale de la lésion ; les anses de 15 et 20 mm sont les plus fréquemment citées. Pour réaliser la conisation, il faut d'abord faire un passage « à blanc » au-dessus de la lésion, sans allumer le générateur. Ceci permet de vérifier que la lésion est bien couverte en totalité par l'anse d'une part, et que les parois vaginales ne sont pas touchées par le balayage, d'autre part.

Après introduction dans l'épaisseur du col, l'anse est déplacée transversalement à une vitesse régulière sans précipitation. L'exérèse de la lésion peut être réalisée par un balayage horizontal ou vertical. Lors d'un balayage vertical, il faut aller de bas en haut afin de ne pas être

gêné par un éventuel saignement. L'électrode est enfoncée à la profondeur souhaitée et dès qu'elle est atteinte, on progresse en majorant progressivement la profondeur pour qu'elle soit maximale au niveau du canal endocervical puis le mouvement est poursuivi de façon symétrique.

Tableau II - Exemples de réglage recommandé

Type d'électrodes	Puissance optimale / Mode
Anse 10 x 10 mm	30 watts - section
Anse 15 x 5 mm	35 watts - section
Anse 15 x 8 mm	35-40 watts - section
Anse 15 x 12 mm	40 watts - section
Anse 20 x 8 mm	45-50 watts - section
Anse 20 x 12 mm	50 watts - section
Boule 5 mm	35-40 watts - coagulation

Dix secondes sont généralement suffisantes pour réaliser l'exérèse.

Une variante à l'utilisation d'une anse est représentée par la conisation à la pointe fine. Cette méthode s'apparente aux deux autres méthodes de conisation, dans laquelle le bistouri froid et le laser sont remplacés par une pointe de bistouri électrique réglé en mode « section ». Il est donc utile, dans ce cas, d'avoir un fil tracteur placé dans la future pièce opératoire. Une grande attention doit être portée car la facilité du geste et la traction sur la pièce peuvent mener à des exérèses excessives. Cette technique permet, outre une grande précision, une hémostase progressive du tissu cervical restant et, ainsi, évite le recours aux sutures cervicales. La pointe fine est parfois utilisée en complément du bistouri froid, ou seule dans le cadre de résections intéressant des lésions profondes de l'endocol.

II.c.3. 3e temps : hémostase

À la différence du bistouri, l'anse détermine, en bordure de la tranche de section, une zone de coagulation infime mais suffisante pour coaguler les vaisseaux dont les dimensions sont inférieures à 0,5 mm. Il persiste tout de même fréquemment un saignement et il est habituel d'utiliser quelques touches d'électrocoagulation afin d'assurer l'hémostase, avec la plus petite boule dont on dispose, de façon à faire

une coagulation élective des vaisseaux qui saignent et non une coagulation large qui risquerait de scléroser le col. Elle est effectuée de manière élective en épargnant l'orifice endocervical. Cette dernière étape doit également être réalisée sous vision colposcopique directe, afin de permettre un repérage des vaisseaux responsables du saignement, la « carbonisation aveugle » du col pouvant générer pertes de substance et sténoses rendant la surveillance difficile. L'utilisation de gaze hémostatique résorbable, ou la réalisation de surjet au fil résorbable (monofilament, 3-0), peut s'avérer nécessaire lorsque l'hémostase est insuffisante.

II.c.4. 4e temps : bilan complet de la filière génitale

Le bilan peut consister en un curetage endocervical complémentaire quand la lésion traitée était TZ3 ou s'il s'agit d'un adénocarcinome *in situ*. La curette de Kevorkian est introduite dans le canal endocervical résiduel et les 4 faces sont l'objet d'un prélèvement.

La conisation associée à l'éventuel curetage endocervical étant réalisés et l'hémostase obtenue, le temps opératoire doit se compléter par un examen complet de la cavité après nouvelle application de lugol. Sur les zones iodo-négatives persistantes sur l'exocol, une destruction superficielle sera réalisée sur une profondeur de 2 à 3 mm. Les culs-de-sac vaginaux et les parois vaginales seront attentivement explorés lors de l'ablation du spéculum, afin d'éviter de laisser en place des lésions VaIN de haut grade. En effet, nombre de frottis persistants positifs après conisations trouvent leur explication dans la méconnaissance de ces lésions, justifiant des prises en charge itératives.

II.d. Cas particuliers

II.d.1. Hystérectomie

Cette option ne constitue que de manière exceptionnelle le traitement des lésions cervicales intraépithéliales de haut grade. Elle ne garantit pas non plus l'absence de récidives vaginales, et constitue un risque de sous-traitement en cas de lésions invasives méconnues. Ce geste peut néanmoins être discuté en cas de récidives cervicales après une ou plusieurs conisations, ou lorsque la surveillance du col traité n'est plus possible de par les caractéristiques de sa cicatrisation [25]. Cette option peut se discuter en première intention en cas de pathologie fonctionnelle utérine associée (fibromes utérins symptomatiques, hystéroptose dans certaines indications).

II.d.2. Jeune femme (< 25 ans)

Bien que le dépistage des lésions intraépithéliales cervicales par frottis cervico-utérin ne doive débuter qu'à partir de 25 ans selon les recommandations françaises, il arrive que des lésions de haut grade soit retrouvées chez des jeunes patientes. Ces lésions régressent plus fréquemment avant 25 ans, mais il est parfois impossible de passer outre le traitement d'exérèse, en particulier du fait du stress engendré par cette découverte ou d'éventuelles difficultés de surveillance. Ces femmes sont régulièrement nullipares, et les conséquences d'une conisation à un jeune âge semblent être responsables d'une morbidité obstétricale plus importante, d'où l'importance encore plus grande d'un geste le plus économique possible [26]. Ainsi, on réalise, dans ces indications, un « râpage » cervical, correspondant à un balayage superficiel de l'anse diathermique à 7 mm de profondeur. Cette prise en charge nécessite néanmoins une parfaite visualisation de la zone de transformation (TZ 1 ou 2).

II.d.3. Grossesse

Dans la plupart des situations, la prise en charge d'une lésion intraépithéliale de haut grade diagnostiquée pendant la grossesse peut être différée dans le post-partum. Dans certains cas (lésions particulièrement inquiétantes à l'examen colposcopique) pour lesquels il existe un doute sur une invasion, une conisation diagnostique peut être indiquée. Celle-ci sera réalisée dans l'idéal au 1er trimestre de la grossesse et avant 22 SA. Un cerclage préalable à la conisation sur col gravide est conseillé. Il a deux objectifs : assurer une hémostase et prévenir la prématurité. En effet, le raccourcissement après ERAD de la longueur cervicale mesurée par échographie endovaginale varie selon les études entre 4 et 7 mm, et la longueur du col conisé augmente avec le délai post-thérapeutique [27-29]. Ce délai étant nul pour la grossesse en cours, un cerclage prophylactique immédiatement après le geste est réalisé par de nombreuses équipes, afin de réduire le risque de complications obstétricales. Ce cerclage sera réalisé selon la technique de McDonald éventuellement associée à des points de Dorsey.

II.d.4. Adénocarcinome in situ

Dans ce cas de figure, l'obtention d'une résection en marges saines (dans toutes les dimensions de la pièce opératoire) est obligatoire afin, notamment, d'éliminer une éventuelle lésion invasive résiduelle. Une marge de sécurité de 10 mm était classiquement recommandée [30] ; les dernières recommandations de l'INCa ne précisent plus cela [31]. La réalisation optimale de la procédure chirurgicale initiale est essentielle.

L'utilisation de l'anse diathermique est parfaitement adaptée à cette situation, même si classiquement le bistouri froid ou le laser étaient privilégiés, de manière à obtenir un cylindre d'une hauteur suffisante. Aujourd'hui, il est tout à fait possible d'obtenir des résections de 20 mm de hauteur avec les anses diathermiques. La pathologie nécessitant l'obtention d'une pièce de plus grande hauteur, l'anesthésie locale ne semble pas être adaptée dans ce cadre, et on préfèrera une anesthésie locorégionale ou générale. On y associera un curetage endocervical, de manière à avoir une expertise la plus exhaustive possible pour les décisions ultérieures (choix entre suivi, reprise ou hystérectomie complémentaire dépendant de ces éléments et de l'âge de la patiente).

II.e. Recommandations encadrant la pratique du traitement chirurgical de lésions de haut grade

Malgré une courbe d'apprentissage rapide, en particulier pour l'ERAD, la pratique de la résection chirurgicale de lésions cervicales de haut grade nécessite une expérience importante dans le domaine de la pathologie cervicale. En premier lieu, l'exérèse devant être la plus complète possible, tout en restant économe afin de restreindre la morbidité obstétricale, la conisation doit être centrée sur la lésion. Ainsi, il est inenvisageable qu'un geste chirurgical soit réalisé par un opérateur non colposcopiste, seul capable d'apprécier les limites lésionnelles. C'est dans ce cadre qu'a été mise en place en France une charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale, sous l'impulsion, notamment, de la Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) [32], du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), de la Fédération des collèges de gynécologie médicale (FCGM) et de la Société française de gynécologie (SFG). Il s'agit d'une procédure volontaire d'engagement dont le but est une harmonisation de la prise en charge de ces lésions, en place depuis janvier 2010, garantissant une formation initiale et continue annuelle, ainsi que des critères minimaux d'activité personnelle diagnostique et éventuellement thérapeutique, lorsqu'il s'agit de praticiens effectuant des gestes chirurgicaux. L'adhésion à cette charte est délivrée pour une période de 3 ans et l'admission au volet thérapeutique nécessite obligatoirement, entre autres, la pratique d'au moins 50 colposcopies et 30 gestes thérapeutiques conservateurs (résection ou destruction) par an. En outre, il existe également une obligation de résultats, puisque l'admission implique un taux de lésions de haut grade sur pièces d'exérèse supérieur à 70 % des interventions.

En Europe, la Fédération européenne de colposcopie (EFC) a, précédemment, sur le même principe, établi une liste de 6 critères de qualité comportant notamment des éléments du compte rendu de colposcopie (mention sur la visualisation ou non de la zone de transformation), ainsi qu'une obligation en termes de marges saines (≥ 80 %) [33].

II.f. Examen de la pièce et compte rendu opératoire

Avant fixation dans une solution de formaldéhyde, la pièce est orientée (par exemple par la mise en place d'un point de suture sur le rayon cervical de midi) et mesurée dans les dimensions pertinentes pour la morbidité obstétricale : hauteur et volume. Pour cette dernière mesure, la technique de déplacement des fluides semble la plus reproductible : la pièce est introduite dans une seringue graduée, remplie à mi-hauteur de sérum physiologique, et le déplacement du niveau de liquide correspond au volume de l'exérèse. Elle sera également orientée et mesurée.

Une standardisation du compte rendu opératoire pour les résections semble, aujourd'hui, nécessaire. En effet, l'étude de la littérature actuelle montre une grande diversité en termes de paramètres mesurés, ainsi que concernant le moment auquel les mesures sont réalisées (à l'état frais ou après fixation) ; cela a pour effet de rendre impossible les comparaisons de données pour permettre une amélioration des pratiques. Le remplissage systématique d'un compte rendu (Figure 4) permettrait en outre un recul sur les pratiques de chaque praticien, comme c'est par exemple le cas pour la mesure de la clarté nucale embryonnaire au premier trimestre de grossesse, où chaque échographiste agrémenté reçoit un bilan périodique de ses mesures lui permettant de se situer par rapport à la moyenne nationale, et si nécessaire oriente vers une mise à jour des pratiques.

II.g. Suivi postopératoire

Le risque de récidive de lésion intraépithéliale de haut grade est augmenté en cas de marges envahies après prise en charge chirurgicale. Néanmoins, l'étude de la littérature actuelle tend à placer la négativité du test HPV post-traitement comme ayant une meilleure valeur prédictive négative de récidive que des marges non envahies. Ainsi, très probablement les nouvelles recommandations concernant la

surveillance post-conisation seront bientôt émises et impliqueront sans doute de manière plus élargie le test HPV.

Figure 4 - Exemple d'un compte rendu opératoire type

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE AMIENS-PICARDIE
CENTRE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET MEDECINE DE LA REPRODUCTION
Professeur J. GONDRY
80054 AMIENS cedex 1

COMPTE-RENDU OPERATOIRE DE CONISATION

de Madame … née le …

Date de l'intervention :		**Opérateurs :**	
Médecin traitant :		**Anesthésiste :**	
N° CRO		**Panseuse :**	

Indication :
Âge : **Gestité :** **Parité :**
Ménopause : oui / non **THS** : oui / non
Contraception hormonale : Oestro-progestative / Progestative seule / DIU Cuivre / DIU hormonal / Implant

Dernier FCU (Bethesda) : ASCUS / LSIL / HSIL / ASC-H / AGC / Normal / Inconnu
Test HPV antérieur :
Lésion : Bas Grade / Haut Grade / ADK in-situ /Cancer micro-invasif ou **Conisation diagnostique**
Nombre de quadrants atteints :
Jonction : Vue / Non vue
Dimensions du col : petit / gros

Intervention :
Type de conisation : ERAD / Bistouri froid / Laser / Pointe monopolaire
Si stérilet : retiré / laissé en place
Anesthésie : Locale / Générale / Rachi-anesthésie
Injection intra-cervicale : oui / non
Volume injecté : mL

Colposcopie : Aucune cours du geste / Pré-opératoire immédiatement avant le geste / Per-opératoire (contrôle colposcopique direct)

Anse : Ronde / Fisher
Largeur :___ mm **Hauteur** :___mm

Dimensions du cône : **Hauteur** :___mm **Volume** :___mL

Recoupe : Pas de recoupe / Recoupe endocervicale / Autre recoupe
Dimensions de la recoupe : Hauteur :___mm **Volume** :___mL

Destruction périphérique : Non / Lésion cervicale / lésion vaginale
Technique : Laser / Electrocoagulation / Cryothérapie
Hémostase : Non / Boule monopolaire / Points de suture / Autre
Nombre d'impact de la boule :

Complication post opératoire immédiate :

CONCLUSION

Les traitements chirurgicaux du col utérin sont très fréquents et probablement assez souvent sans respect des indications actuelles.

Par ailleurs, si l'on veut minimiser les complications de ce geste, il doit être réalisé sous contrôle colposcopique afin de réduire le volume d'exérèse : il s'agit donc d'un geste colposcopique plus que d'un geste chirurgical.

Toute patiente ayant bénéficié de ce type de traitement devra faire l'objet d'un suivi régulier pendant au moins 20 ans en raison d'un surrisque de voir apparaître un cancer invasif du col utérin.

Déclaration publique d'intérêt
Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

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 decisionmaking. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39(7):520-8.

[2] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ 2008;337:1284.

[3] Marchetta J. An end to conizations. Gynecol Obstet Fertil 2009;37(3):213-5.

[4] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and metaanalysis. BMJ 2016;354:3633.

[5] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. Obstet Gynecol 1996;88(6):933-8.

[6] Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. BMJ 2007;335(7629):1077.

[7] Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status? Int J Gynecol Pathol 2012;31(4):382-6.

[8] Ghaem-Maghami 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.

[9] Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? J Obstet Gynaecol Res 2007;33:660-4.

[10] Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, *et al.* Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2006; 101:143-6.

[11] Mercuzot A, Chevreau J, Sevestre H, Muszynski C, Arbyn M, Sergent F, Gondry J. Impact of anaesthesia mode on evaluation of LEEP specimen dimensions. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46(4):339-342.

[12] Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, *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.

[13] Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after cold-knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture *versus* electro-cauterization. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008;48:343-7.

[14] Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. CoCochrane Database Syst Rev 2010;(6): CD001421.

[15] Smith JS, Sanusi B, Swarts A, Faesen M, Levin S, Goeieman B, Omar T (2017). A randomized clinical trial comparing cervical dysplasia treatment with cryotherapy *versus* loop electrosurgical excision procedure in HIV-seropositive women from Johannesburg, South Africa. Am J Obstet Gynecol 2017;217(2):183.e1-11

[16] Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, *et al.* Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. Dis Markers 2013;35:721-6.

[17] Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. Obstet Gynecol 2009;114:504-10.

[18] Simoens C1, Goffin F, Simon P, Barlow P, Antoine J, Foidart JM, Arbyn M. Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. BJOG 2012;119:1247-55.

[19] Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2): CD001318.

[20] Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. Best Pract Res Clin Obstet

Gynaecol 2005;19(5):779-92.

[21] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, Henno S. Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: A prospective multicenter study. Journal of lower genital tract disease 2016;20(1):15-21.

[22] Jančar N, Ponikvar BM, Tomšic S. Coldknife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:245-9.

[23] Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Mustafa AA. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2016;132(3):266-71.

[24] Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, *et al.* Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. Dis Markers 2013;35:721-6.

[25] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. Am J Obstet Gynecol 2008;199:113e1-5.

[26] Chevreau J, Mercuzot A, Foulon A, Attencourt C, Sergent F, Lanta S, Gondry J. Impact of age at conization on obstetrical outcome: a case-control study. J Low Genit Tract Dis 2017;21(2):97.

[27] Mazouni C, Bretelle F, Blanc K, Heckenroth H, Haddad O, Agostini A, *et al.* Transvaginal sonographic evaluation of cervix length after cervical conization. J Ultrasound Med 2005;24:1483-6.

[28]Ricciotti HA, Burke L, Kobelin M, Slomovic B, Ludmir J. Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). Int J Gynaecol Obstet 1995;50:175-8.

[29] Paraskevaidis E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, *et al.* Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;102:88-91.

[30] 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(6):727-32

[31] Institut National du Cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Recommandations 2017.

[32] Mergui JL, Gondry J, Marchetta J, Bergeron C, De Reilhac P, Mousteou F. Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. In: Mises à jour en gynécologie médicale. Vigot Paris ; 2009. p. 579-85.

[33] Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, Redman CW. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(1):255-8.

[34] Andersen WA, Lieser R, Taylor PT, Thornton Jr WN. The frozen section analysis of conization. A reappraisal of the ends and means. Diagn Gynecol Obstet 1982;4(3):251-4.

Prolapsus après hystérectomie

R. de Tayrac
(Nîmes)

Résumé

Le rôle de l'hystérectomie dans la survenue ultérieure d'un prolapsus génital reste débattu. L'incidence du prolapsus génital après hystérectomie est diversement appréciée dans la littérature, entre 0,4 et 18 %, d'autant plus importante s'il existait des troubles de la statique pelvienne au moment de l'hystérectomie. Les symptômes du prolapsus post-hystérectomie sont ceux de tout prolapsus. La seule particularité est l'entérocèle, qui peut être responsable de pesanteurs pelviennes douloureuses en position debout, en raison de la traction exercée sur le mésentère. Afin de prévenir la survenue d'un prolapsus post-hystérectomie, il est recommandé de suspendre la tranche vaginale aux ligaments utéro-sacrés au moment de l'hystérectomie, quelle que soit la voie d'abord, et éventuellement de réaliser une culdoplastie selon McCall préventive si l'hystérectomie est réalisée par voie vaginale. Le traitement chirurgical curatif du prolapsus post-hystérectomie doit comprendre un traitement de la péritonéocèle si elle existe, associée à un traitement spécifique des différents compartiments prolabés. La suspension du dôme vaginal peut être réalisée par promontofixation cœlioscopique (ou robotique) ou par voie vaginale (culdoplastie selon McCall ou sacrospinofixation).

CHU Carémeau - Service de gynécologie-obstétrique
Place du Professeur Debré - 30029 Nîmes

Correspondance : renaud.detayrac@chu-nimes.fr

Mots clés : troubles de la statique pelvienne, prolapsus génital, prolapsus du dôme vaginal après hystérectomie, traitement chirurgical

INTRODUCTION - ÉPIDÉMIOLOGIE

Le rôle de l'hystérectomie dans la survenue ultérieure d'un prolapsus génital reste débattu. Certaines études ont retrouvé une association entre l'antécédent d'hystérectomie et le risque de survenue d'un prolapsus [1, 2], alors que d'autres, en particulier la WHI [3], n'ont pas mis en évidence de risque supplémentaire. Dans l'étude WHI, la comparaison des 10 727 femmes ayant eu une hystérectomie, quelle qu'en soit la raison, aux 16 616 femmes ayant un utérus en place, n'a pas montré de différence sur les taux de cystocèle (33 *versus* 34 %) ou de rectocèle (18 *versus* 19 %) [3].

L'incidence du prolapsus génital après hystérectomie est diversement appréciée dans la littérature, entre 0,4 et 18 % [4-7], d'autant plus importante s'il existait des troubles de la statique pelvienne au moment de l'hystérectomie, ou si sont apparus des facteurs de risque de prolapsus (obésité, constipation, etc.) après l'hystérectomie. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'hystérectomie totale ou sub-totale et le risque de prolapsus post-hystérectomie à long terme [8].

Les facteurs de risque de prolapsus post-hystérectomie sont ceux de tout prolapsus (antécédents familiaux, âge, parité, traumatisme obstétrical, absence de césarienne, obésité, constipation, activité physique, etc.), et l'existence de troubles de la statique pelvienne au moment de l'hystérectomie (plus souvent retrouvés si l'hystérectomie a été réalisée par voie vaginale, probablement en raison d'une mobilité utérine supérieure au moment de l'indication initiale) [9]. Le délai de survenue d'un prolapsus post-hystérectomie a été estimé à 16 ans après l'intervention initiale chez les femmes non ménopausées et 7 ans après chez les femmes ménopausées [9].

I. SYMPTOMATOLOGIE - EXAMEN CLINIQUE

Les symptômes du prolapsus post-hystérectomie sont ceux de tous prolapsus (boule à la vulve, pesanteur, hyperactivité vésicale, gêne sexuelle,…) [10]. La seule particularité est l'entérocèle (*cf.* infra), qui peut être responsable de pesanteurs pelviennes douloureuses en position debout, en raison de la traction exercée sur le mésentère.

L'examen clinique doit être effectué 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 (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 prolabé 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 (1) Le point le plus distal du prolapsus est à plus de 1 cm au-dessus de l'hymen.
- Stade (2) Le point le plus distal du prolapsus se situe entre -1 cm et +1 cm de part et d'autre de l'hymen.
- Stade (3) 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 (4) Éversion complète du vagin ou éversion au-delà de la longueur vaginale totale moins 2 cm.

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. Chez une patiente ayant un antécédent d'hystérectomie totale, seuls 3 points sont utilisés :

– 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) ;
– dôme vaginal : point C (qui remplace le point D – cul-de-sac vaginal postérieur – des femmes avec utérus/col).

Les différents types de prolapsus sont :
– prolapsus apical : col de l'utérus après hystérectomie sub-totale (trachéloptose) ou dôme du vagin après hystérectomie totale (colpoptose fundique) ;
– prolapsus du compartiment antérieur (colpocèle antérieure) : cystocèle (médiane et/ou latérale) ou plus rarement péritonéocèle antérieure ;
– prolapsus du compartiment postérieur (colpocèle postérieure) : rectocèle et/ou élytrocèle (ou péritonéocèle), désignant une hernie du péritoine sans préjuger de son contenu (entérocèle si contient de l'intestin grêle, sigmoïdocèle si contient du colon sigmoïde ou épiploocèle si contient de l'épiploon).

Les péritonéocèles sont nettement plus fréquentes chez une patiente présentant un prolapsus post-hystérectomie par rapport aux femmes ayant toujours leur utérus.

II. EXPLORATIONS PARACLINIQUES

Les explorations paracliniques dans le contexte d'un prolapsus post-hystérectomie sont identiques à celles de tout prolapsus (en dehors de l'absence de besoin de frottis cervical – en cas d'hystérectomie totale – et d'échographie pelvienne) [10].

Dans le cas du prolapsus post-hystérectomie, il peut être utile de compléter l'examen clinique du prolapsus par un examen d'imagerie, échographie périnéale dynamique, IRM pelvienne dynamique ou défécographie, afin de préciser au mieux les éléments prolabés avant la chirurgie, ce d'autant qu'il existe une discordance entre les symptômes et les données d'examen, ou s'il existe une symptomatologie ano-rectale complexe associée.

III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

III.a. Traitement préventif

Il n'est pas démontré que la péritonisation, au moment de l'hystérectomie, prévienne la survenue d'une péritonéocèle, mais s'il existe un début de péritonéocèle, il est logique de réaliser une péritonisation haute.

Afin de réduire le risque de prolapsus post-hystérectomie, il est classique de conseiller la réalisation d'une suspension du dôme vaginal aux ligaments utéro-sacrés au moment de l'hystérectomie [11], sans que ce geste n'ait été validé par un essai randomisé. Il n'y a, en revanche, pas d'indication à réaliser un geste préventif supplémentaire, comme une sacrospinofixation aux ligaments sacro-épineux de type Richter ou une promontofixation au ligament pré-vertébral, en raison de leur morbidité propre. Une suspension haute du dôme vaginal aux ligaments utéro-sacrés de type McCall (*cf.* infra) peut être réalisée lorsque l'hystérectomie vaginale est pratiquée dans un contexte d'hystéroptose asymptomatique de stade 1 ou 2 [12, 13].

Une étude a comparé rétrospectivement la culdoplastie de McCall et la sacrospinofixation pour la prévention du prolapsus post-hystérectomie [14]. Bien que les auteurs aient signalé moins d'apparitions de prolapsus, quel que soit le compartiment après McCall (15 *versus* 27 %), de 4 à 9 ans après la chirurgie, les résultats n'atteignaient pas la significativité statistique.

Il n'existe actuellement qu'un seul essai randomisé (ancien) ayant comparé trois différentes techniques de prévention du prolapsus post-hystérectomie au cours d'une hystérectomie vaginale sur utérus non prolabé [15]. Cet essai a comparé la culdoplastie de McCall, l'intervention de Moschowitz, qui est une fermeture péritonéale haute utilisant plusieurs bourses, et la fermeture péritonéale simple chez 100 patientes. Les auteurs ont trouvé significativement moins de prolapsus du dôme vaginal (de stade 2) 3 ans après McCall (2/32 (6 %) *versus* 13/33 (39 %) *versus* 10/33 (30 %), $p = 0{,}004$).

En 2014, l'*American Association of Gynaecologist Laparoscopist* a proposé les recommandations suivantes [16] :

1. La suspension de la tranche vaginale aux ligaments utéro-sacrés doit être réalisée au moment de l'hystérectomie abdominale – laparotomique – (grade B) ou laparoscopique (grade C) pour réduire le risque de prolapsus post-hystérectomie du dôme vaginal.
2. La culdoplastie selon McCall peut être réalisée au moment d'une hystérectomie vaginale sur utérus non prolabé afin de réduire le risque de prolapsus post-hystérectomie dans les trois premières années (grade B).
3. La sacrospinofixation et la promontofixation ne sont pas recommandées sur utérus non prolabé pour prévenir la survenue d'un prolapsus post-hystérectomie (grade C).

La recommandation 1 pourrait être également applicable aux hystérectomies par voie vaginale.

III.b. Traitement curatif

La prise en charge thérapeutique du prolapsus post-hystérectomie diffère peu de la prise en charge de tout prolapsus. Après une évaluation clinique complète, éventuellement complétée par une évaluation paraclinique, et après avoir évalué le retentissement fonctionnel et la demande de soins, la prise en charge doit débuter par des mesures hygiéno-diététiques, afin de lutter contre les facteurs de risque (obésité, constipation) et une adaptation des activités physiques. La rééducation périnéale et la contention par pessaire ont également toute leur place dans ce contexte.

Sur le plan chirurgical, la suspension d'un prolapsus du dôme vaginal aux ligaments utéro-sacrés par voie vaginale a été décrite depuis près d'un siècle par Richardson en 1929, puis McCall en 1957. Dans cette deuxième technique, la plicature des ligaments utéro-sacrés sur la ligne médiane est pratiquée en incorporant le cul-de-sac péritonéal et la paroi vaginale postérieure. Plusieurs variantes ont été ensuite décrites en utilisant un nombre variable de sutures et différents points de fixation. Des procédures similaires ont également été décrites pour être utilisées par voie abdominale [17, 18] et laparoscopique [19-21]. Aucune de ces techniques n'a été validée par un essai randomisé.

La culdoplastie de McCall (modifiée) a été évaluée par Chene *et al.* [18], rétrospectivement, au moment d'une hystérectomie vaginale sur

prolapsus utérin de stade 1 ou 2, chez 185 patientes. Les auteurs ne retrouvaient aucun prolapsus du dôme vaginal 2 ans après la chirurgie chez 89,2 % des patientes [18]. Cette technique expose, néanmoins, à un risque d'obstruction urétérale de 4,5 %, comme rapporté par Hoffman *et al.* [22].

À ce jour, 3 principaux essais contrôlés randomisés ont comparé la sacrospinofixation à la promontofixation pour le traitement du prolapsus du compartiment médian (apical) [23-25]. Aucun n'a été réalisé dans la situation particulière de prolapsus post-hystérectomie, et ces essais, relativement anciens, ont évalué des techniques qui ne sont plus utilisées aujourd'hui. La dernière revue de la Cochrane Database [26], ayant regroupé les prolapsus utérins et le dôme vaginal post-hystérectomie, a évalué les résultats de 30 essais randomisés (3 414 patientes) :

- six essais ont comparé les interventions par voie vaginale aux promontofixations (n = 583, recul de 12 à 48 mois). La persistance des symptômes de prolapsus était plus fréquente après chirurgie vaginale (14 *versus* 7 %, RR = 2,11 ; IC 95 % = 1,06-4,21). Les réinterventions pour récidive étaient également plus fréquentes (RR = 2,28 ; IC 95 % = 1,20-4,32). Enfin, le taux de dyspareunie était plus fréquent après chirurgie vaginale (RR = 2,53 ; IC 95 % = 1,17-5,50) ;
- six autres essais ont comparé les interventions par voie vaginale avec ou sans matériel prothétique (bandelette du fond ou prothèse postérieure avec suspension fundique) (n = 598, recul 12 à 36 mois). Ces essais n'ont pas retrouvé de différence significative sur la correction des symptômes de prolapsus (RR = 1,08 ; IC 95 % = 0,35-3,30), sur les taux de réintervention (RR = 0,69 ; IC 95 % = 0,30-1,60) ou sur les taux de dyspareunie (RR = 1,21 ; IC 95 % = 0,55-2,66).

Les auteurs ont conclu à la supériorité de la promontofixation sur la chirurgie vaginale et à l'absence de preuve suffisante pour la mise en place de matériel prothétique par voie vaginale pour le prolapsus du compartiment médian.

Il est important de noter que ces essais n'ont pas évalué les nouveaux matériaux prothétiques légers et très légers ni les nouvelles techniques de sacrospinofixation par voie antérieure. Par ailleurs, la chirurgie abdominale expose à des complications spécifiques et n'est pas toujours réalisable chez des patientes âgées et/ou fragiles.

Une étude récente a rapporté une série monocentrique prospective de 67 patientes spécifiquement opérées d'un prolapsus du dôme vaginal post-hystérectomie par promontofixation laparotomique, avec un recul médian de 60 mois (48 à 144 mois) [27]. Si le succès anatomique était excellent (aucune récidive de prolapsus du dôme vaginal, 6 % de cystocèle et 9 % de rectocèle post-opératoire), la persistance des symptômes ano-rectaux a été retrouvée dans 40,6 % des cas, des symptômes ano-rectaux *de novo* sont survenus dans 22,8 % des cas et un taux d'exposition de prothèse de 4,5 % a été rapporté.

Une autre étude monocentrique récente a comparé l'efficacité de la culdoplastie de McCall aux promontofixations laparotomiques et robotiques, spécifiquement dans le prolapsus du dôme vaginal post-hystérectomie [28], rétrospectivement, à partir d'auto-questionnaires de symptômes, de qualité de vie et de sexualité validés, chez 337 patientes suivies parmi une cohorte de 512 patientes. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différences significatives sur l'analyse des questionnaires. Les taux de réintervention à 5 ans étaient équivalents entre ces trois techniques (6 *versus* 5,2 *versus* 4,5 %). Cependant, les patientes opérées par voie vaginale avaient une probabilité plus importante de réintervention à 10 ans par rapport aux promontofixations laparotomiques (18,9 *versus* 4,6 %, HR = 3,68 ; IC 95 % = 1,51-8,98). À partir de la même cohorte de patientes, une autre publication a rapporté les complications et l'étude de coût [29]. La culdoplastie de McCall avait le taux le plus bas de complications per-opératoires (3,3 *versus* 11,6 *versus* 24,1 %), la durée opératoire la plus courte (94 *versus* 217 *versus* 228 min), le taux le plus faible de complications post-opératoires de grade ≥ 3 (1,1 *versus* 9,4 %) et le coût médian le plus faible (8 776 *versus* 12 695 *versus* 13 107 US $).

Enfin, une dernière étude, multicentrique contrôlée randomisée, a comparé l'efficacité et la morbidité d'une sacrospinofixation et d'une chirurgie prothétique (Prolift total) dans le traitement du prolapsus post-hystérectomie non récidivé, chez 168 patientes, avec un recul de 12 mois [30]. La récidive anatomique du prolapsus était significativement moins fréquente après chirurgie prothétique (16,9 *versus* 39,4 %, p = 0,003), mais avec un taux élevé d'exposition prothétique de 20,8 %. L'évaluation des questionnaires de qualité de vie n'a pas retrouvé de différence entre les deux interventions.

CONCLUSION

Afin de prévenir la survenue d'un prolapsus post-hystérectomie, il est recommandé de suspendre la tranche vaginale aux ligaments utéro-sacrés au moment de l'hystérectomie, quelle que soit la voie d'abord, et éventuellement de réaliser une culdoplastie selon McCall préventive si l'hystérectomie est réalisée par voie vaginale et s'il existe un prolapsus débutant. Le traitement chirurgical curatif du prolapsus post-hystérectomie doit comprendre un traitement de la péritonéocèle si elle existe, associée à un traitement spécifique des différents compartiments prolabés. La suspension du dôme vaginal peut être réalisée par promontofixation cœlioscopique (ou robotique) ou par voie vaginale (culdoplastie selon McCall ou sacrospinofixation). D'autres études devront préciser la place des prothèses légères et de la sacrospinofixation antérieure par voie vaginale.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné Pr 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 ;
– invitation en congrès par la société Astellas.

Bibliographie

[1] Aigmueller T, Dungl A, Hinterholzer S, *et al.* An estimation of the frequency of surgery for posthysterectomy vault prolapse. Int Urogynecol J 2010;21:299-302.

[2] Altman D, Falconer C, Cnattingius S, *et al.* Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications. Am J Obstet Gynecol 2008;198:572.e1-572.e6.

[3] Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, *et al.* Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1160-1166.

[4] Marchionni M, Bracco GL, Checcucci V, *et al.* True incidence of vaginal vault prolapse. Thirteen years of experience. J Reprod Med 1999;44(8):679-84.

[5] Ranney B. Enterocele, vaginal prolapse, pelvic hernia: recognition and treatment. Am J Obstet Gynecol 1981;140(1):53-61.

[6] Forsgren C, Lundholm C, Johansson AL, *et al.* Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. Int Urogynecol J 2012;23(1):43-8.

[7] Costa J, Towobola B, McDowel C, *et al.* Recurrent pelvic organ prolapse (POP) following traditional vaginal hysterectomy with or without colporrhaphy in an Irish population. Ulster Med J 2014;83(1):16-21.

[8] Persson P, Brynhildsen J, Kjølhede P, *et al.* Pelvic organ prolapse after subtotal and total hysterectomy: a long-term follow-up of an open randomised controlled multicentre study. BJOG 2013;120(12):1556-65.

[9] Lukanovic A, Drazic K. Risk factors for vaginal prolapse after hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet 2010;110(1):27-30.

[10] de Tayrac R, Haylen BT, Deffieux X, *et al.* Traduction française de la terminologie commune International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) sur les troubles de la statique pelvienne chez la femme initialement publiée dans Int Urogynecol J 2010;21(1):5–26. Prog Urol 2016;26(4):197-225.

[11] Rappa C, Saccone G. Recurrence of vaginal prolapse after total vaginal hysterectomy with concurrent vaginal uterosacral ligament suspension: comparison between normal-weight and overweight women. Am J Obstet Gynecol 2016;215(5):601.e1-601.e4.

[12] McCall ML. Posterior culdoplasty: surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. Obstet Gynecol 1957;10:595-602.

[13] Chene G, Tardieu AS, Savary D, *et al.* Anatomical and functional results of McCall culdoplasty in the prevention of enteroceles and vaginal vault prolapse after vaginal hysterectomy. Int J Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008;19:1007-1011.

[14] Colombo M, Milani R. Sacrospinous ligament fixation and modified McCall culdoplasty during vaginal hysterectomy for advanced uterovaginal prolapse. Am J Obstet Gynecol 1998;179:13-20.

[15] Cruikshank SH, Kovac SR. Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele. Am J Obstet Gynecol 1999;180:859-865.

[16] AAGL practice report: Practice Guidelines on the Prevention of Apical Prolapse at the Time of Benign Hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2014;21(5):715-22.

[17] Ostrzenski A. A new, simplified posterior culdoplasty and vaginal vault suspension during abdominal hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet 1995;49:25-34.

[18] Wall LL. A technique for modified McCall culdoplasty at the time of abdominal hysterectomy. J Am Coll Surg 1994;178:507-509.

[19] Carter JE, Winter M, Mendehlsohn S, *et al.* Vaginal vault suspension and enterocele repair by Richardson-Saye laparoscopic technique: description of training technique and results. JSLS 2001;5:29-36.

[20] Lin LL, Phelps JY, Liu CY. Laparoscopic vaginal vault suspension using uterosacral ligaments: a review of 133 cases. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:216-20.

[21] Ostrzenski A. Laparoscopic colposuspension for total vaginal prolapse. Int J Gynaecol Obstet 1996;55:147-152.

[22] Hoffman MS, Lynch CM, Nackley A. Ureteral obstruction from high McCall's culdoplasty. J Gynecol Surg 2000;16:119-123.

[23] Benson JT, Lucente V, McClellan E.

Vaginal *versus* abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1418-1422.

[24] Lo T-S, Wang AL. Abdominal colposacropexy and sacrospinous ligament suspension for severe uterovaginal prolapse: a comparison. J Gynecol Surg 1998;14:59-64.

[25] Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL, *et al*. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol 2004;190:20-26.

[26] Maher C, Feiner B, Baessler K, *et al*. Surgery for women with apical vaginal prolapse. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD012376.

[27] Illiano E, Giannitsas K, Zucchi A, *et al*. Sacrocolpopexy for posthysterectomy vaginal vault prolapse: long-term follow-up. Int Urogynecol J 2016;27(10):1563-9.

[28] Anand M, Weaver AL, Fruth KM, *et al*. Symptom Relief and Retreatment After Vaginal, Open, or Robotic Surgery for Apical Vaginal Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2017 (sous presse).

[29] Anand M, Weaver AL, Fruth KM, *et al*. Perioperative Complications and Cost of Vaginal, Open Abdominal, and Robotic Surgery for Apical Vaginal Vault Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2017;23(1):27-35.

[30] Halaska M, Maxova K, Sottner O, *et al*. A multicenter, randomized, prospective, controlled study comparing sacrospinous fixation and transvaginal mesh in the treatment of posthysterectomy vaginal vault prolapse. Am J Obstet Gynecol 2012;207(4):301.e1-7.

Le prolapsus rectal : le point de vue du chirurgien viscéral

F. Drissi*, G. Meurette
(Nantes)

Mots clés : prolapsus rectal, rectopexie antérieure, cœlioscopie

INTRODUCTION

Les troubles de la statique pelvienne postérieure représentent des affections fréquentes, notamment chez la femme âgée. Parmi ceux-ci, le prolapsus extériorisé du rectum constitue une entité pathologique potentiellement à l'origine de symptômes à type de douleur ou de pesanteur pelvienne, de syndrome d'obstruction à la défécation ou d'incontinence anale. Les approches périnéales ou abdominales ont été proposées pour la prise en charge chirurgicale de cette affection. Cependant, il apparaît assez clairement que l'approche abdominale permet d'obtenir de meilleurs résultats à long terme ainsi qu'un taux

Clinique de chirurgie digestive et endocrinienne (CCDE) - Institut des maladies de l'appareil digestif (IMAD) - Hôtel-Dieu - CHU Nantes
1 place Alexis Ricordeau - 44000 Nantes

* Correspondance : farouk.drissi@gmail.com

de récidive plus faible. Les procédures par voie périnéale (intervention de Delorme ou Altemeier) sont de moins en moins pratiquées et sont désormais volontiers destinées aux patients âgés non éligibles à une anesthésie générale. Au cours des dernières décennies, la rectopexie par voie abdominale s'est progressivement imposée comme intervention de référence pour la prise en charge du prolapsus rectal. La technique consiste à disséquer le rectum sous-péritonéal et à le fixer au promontoire sacré, afin de rétablir sa position horizontale au sein de la concavité sacrée. Si les techniques chirurgicales initiales consistaient à pratiquer une mobilisation complète du rectum, notamment postérieure et latérale, la technique de rectopexie prothétique antérieure décrite par d'Hoore est actuellement considérée comme la technique de référence [1]. Le maître-mot est de respecter au maximum l'innervation périrectale, en ne pratiquant qu'une dissection rectale antérieure, évitant ainsi d'induire des troubles fonctionnels postopératoires à type de constipation *de novo*. Seuls les principes de cette intervention seront ici décrits.

I. MISE EN CONDITION PRÉOPÉRATOIRE

La rectopexie antérieure ne nécessite pas de préparation digestive préopératoire. La vacuité rectale, nécessaire afin d'éviter tout effort de poussée dans la période postopératoire, est obtenue par un lavement rectal. Une antibioprophylaxie est systématiquement dispensée.

Le patient est installé en décubitus dorsal, jambes écartées, afin de permettre l'accès à la région périnéale durant l'intervention. Une sonde urinaire est mise en place au début de l'intervention.

II. TECHNIQUE CHIRURGICALE

L'intervention est pratiquée par un abord cœlioscopique. Quatre trocarts sont classiquement utilisés : en position ombilicale, en flancs droit et gauche et, enfin, en fosse iliaque droite. Le patient est placé en position de Trendelenburg prononcée, après introduction des trocarts.

La cavité pelvienne ainsi que le promontoire sont, tout d'abord, exposés en refoulant l'intestin grêle et le colon gauche vers le haut. Le

péritoine est alors incisé depuis le promontoire jusqu'au cul-de-sac de Douglas, selon une incision en J. Certains opérateurs profitent de ce premier temps de dissection afin de réaliser une douglassectomie, le cul-de-sac de Douglas pouvant également être simplement plicaturé lors de la fermeture péritonéale. La cloison rectovaginale est ensuite ouverte, dans un plan avasculaire, en prenant soin de pratiquer une dissection rectale uniquement antérieure, et non latérale exposant au risque de dénervation rectale. L'ouverture de la cloison rectovaginale sera facilitée par l'introduction d'une valve de rétraction endovaginale permettant de verticaliser le vagin. La dissection est poursuivie jusqu'au niveau du plancher pelvien, en exposant les muscles releveurs de l'anus de part et d'autre du canal anal. La prothèse est alors mise en place au niveau de l'espace rectovaginal ainsi disséqué. Celle-ci sera fixée au rectum, voire au niveau du plancher pelvien, à l'aide de points séparés, d'agrafes, voire de colle biologique pour certains. La prothèse est ensuite fixée, dans sa portion proximale, au promontoire par un ou deux points séparés sans tension excessive. Une suspension vaginale complémentaire au niveau de la prothèse peut être pratiquée, condamnant ainsi l'espace rectovaginal. Le péritoine est finalement suturé par un surjet. Cette fermeture doit être particulièrement attentive afin d'éviter toute exposition intrapéritonéale du matériel prothétique.

III. SUITES OPÉRATOIRES

La sonde urinaire est généralement ôtée en fin d'intervention. Des laxatifs sont systématiquement prescrits en postopératoire, afin d'éviter tout effort de poussée. La durée d'hospitalisation est généralement courte, certains proposant même une prise en charge ambulatoire.

IV. RÉSULTATS

La technique opératoire, ici décrite, est réalisable tant par laparotomie que par voie cœlioscopique. L'abord cœlioscopique permet d'obtenir des résultats comparables à la voie ouverte, en profitant des avantages de la cœlioscopie représentés par la diminution de la douleur postopératoire, de la durée d'hospitalisation, mais aussi

par une réduction des complications postopératoires [2]. La voie cœlioscopique peut également être proposée à une population âgée de plus de 70 ans, sans entraîner de sur-morbidité majeure [3]. L'approche robotique n'a pas fait la preuve de sa supériorité dans cette indication [4].

Le type de prothèse, synthétique ou biologique, devant être préféré n'est pas tout à fait établi. Cependant, les prothèses synthétiques en polyester semblent provoquer plus d'érosions de la paroi vaginale ou rectale et doivent être délaissées au profit de prothèses en polypropylène [5].

Les complications postopératoires après rectopexie ventrale varient entre 1,4 et 47 %, selon les auteurs [6]. D'Hoore rapporte un taux de morbidité de 7 %, les principales complications étant représentées pas les infections urinaires et les complications sur orifices de trocarts (éventration, hématome) [1]. Il existe également des complications à long terme, liées à la prothèse à type d'érosion de la paroi vaginale ou rectale (2-3 %) [5].

Le taux de récidive rapporté varie entre 0 et 15 % dans la littérature [6]. Une étude française retrouve un taux de récidive de 6 % après rectopexie ventrale laparoscopique [7]. De même, l'intervention permettait d'améliorer la constipation préopératoire dans 72 % des cas, alors qu'il n'existait que 7 % de constipation induite *de novo*. Cela demeure un argument majeur en faveur de la réalisation d'une rectopexie uniquement antérieure évitant ainsi toute dénervation rectale. En effet, un taux de constipation sévère de 50 % a été rapporté après mobilisation extensive du rectum [2].

La technique de rectopexie ventrale de d'Hoore permet de corriger efficacement les troubles de la statique pelvienne postérieure, notamment à type de prolapsus extériorisé du rectum. Les troubles fonctionnels à type de constipation ou d'incontinence fécale sont majoritairement améliorés en postopératoire, de même que la qualité de vie.

CONCLUSION

La technique de rectopexie antérieure semble s'imposer comme la technique de référence en Europe pour la prise en charge du prolapsus extériorisé du rectum. Les taux de récidives et de complications minimes, ainsi que la qualité du résultat fonctionnel, sont autant d'arguments plaidant en sa faveur. La technique est accessible à un abord cœlioscopique et a l'avantage de sa reproductibilité.

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

Bibliographie

[1] D'Hoore A, Cadoni R, Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. Br J Surg 2004;91:1500-5.

[2] Boons P, Collinson R, Cunningham C, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids *de novo* constipation. Colorectal Dis 2010;12:526-32.

[3] Gultekin FA, Wong MTC, Podevin J, *et al.* Safety of laparoscopic ventral rectopexy in the elderly: results from a nationwide database. Dis Colon Rectum 2015;58:339-43.

[4] Ramage L, Georgiou P, Tekkis P, Tan E. Is robotic ventral mesh rectopexy better than laparoscopy in the treatment of rectal prolapse and obstructed defecation? A metaanalysis. Tech Coloproctol 2015;19:381-9.

[5] Mercer-Jones MA, D'Hoore A, Dixon AR, et al. Consensus on ventral rectopexy: report of a panel of experts. Colorectal Dis 2014;16:82-8.

[6] Samaranayake CB, Luo C, Plank AW, *et al.* Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception. Colorectal Dis 2010;12:504-12.

[7] Maggiori L, Bretagnol F, Ferron M, Panis Y. Laparoscopic ventral rectopexy: a prospective long-term evaluation of functional results and quality of life. Tech Coloproctol 2013;17:431-6.

Mini-bandelettes sous-urétrales dans l'incontinence urinaire d'effort de la femme. État des lieux en 2017 et indications

M. Demeyere, A. Tarouadada, P. Debodinance *
(Dunkerque)

Résumé

Technique de référence, la bandelette sous-urétrale (BSU) a évolué. Le temps est venu de faire le point sur les mini-bandelettes (SIS) de 3e génération, à l'aide de la base PubMed concernant les sept SIS qui, seules, ont fait l'objet d'études (Ajust®, MiniArc®, TFS®, Ophira®, Solyx®, Contasure Needleless® et Altis®). Ces SIS sont toutes fabriquées en polypropylène de type 1 et évitent le passage cutané. Elles diffèrent par leur longueur, leur ergonomie, leur système d'insertion et par la technique de pose. Les études comparatives avec des BSU classiques ne retrouvent pas de différences significatives de même que pour la non infériorité face à ces bandelettes classiques. Les points positifs en faveur des SIS sont la diminution de la durée opératoire, de douleurs postopératoires précoces et la possibilité d'être implantées presque exclusivement sous anesthésie locale.

Pour l'incontinence urinaire d'effort isolée n'ayant jamais été opérée, les SIS ajustables peuvent être utilisées en première intention. Il ne semble pas y avoir de différence entre SIS ajustable et BSU chez les patientes ayant une incontinence mixte. Dans l'insuffisance sphinctérienne, lorsque l'urètre est fixé, le taux d'échec doit faire orienter vers un autre type de prise en charge que les BSU. Lorsque l'urètre est mobile,

CHU de Dunkerque - Service de gynécologie-obstétrique
Avenue Louis Herbeaux - 59240 Dunkerque

* Correspondance : ph.debodinance@wanadoo.fr

il paraît préférable de s'orienter vers une voie rétropubienne classique. Pour les patientes en surpoids, la SIS ne semble pas pouvoir être proposée, de même que pour la femme âgée. En cas d'incontinence récidivée, il n'y a actuellement pas de place aux SIS dans cette indication.

L'état actuel des connaissances fait que les mini-bandelettes n'ont pas une efficacité inférieure ni plus de complications que les bandelettes classiques trans-obturatrices, qu'il y a un bénéfice en matière de durée opératoire, de douleurs postopératoires et de retour à une vie normale. De plus, pratiquement toutes les patientes peuvent être opérées sous anesthésie locale en ambulatoire.

Mots clés : mini-bandelette sous-urétrale, incontinence urinaire d'effort féminine, mini sling, SIS, female stress urinary incontinence, Ajust, MiniArc, TFS, Ophira, Solyx, Contasure Needleless et Altis

INTRODUCTION

Depuis la description de la technique TVT en 1995 par Ulmsten [1], la mise en place d'une bandelette sous-urétrale (BSU) est devenue la technique de référence de cure de l'incontinence urinaire d'effort (IUE) féminine. Pourtant, cette technique présentée comme mini-invasive est parfois à l'origine d'échecs ou de complications sérieuses comme pour la voie rétropubienne avec des perforations vésicales, voire plus rarement des plaies vasculaires et viscérales, pour la voie trans-obturatrice, principalement des douleurs au niveau des cuisses. Le principe de ces mini-bandelettes (*Single Incision Sling = SIS*) est de ne pas perforer l'espace rétropubien ni la face interne de la racine des cuisses, espérant diminuer les complications per-opératoires, la durée opératoire et les douleurs postopératoires avec notamment l'absence d'incision cutanée. Le choix du matériel implanté, le respect d'indications précises, la réalisation rigoureuse d'une technique opératoire font l'objet de recommandations garantes d'un résultat optimal. Plusieurs de ces mini-bandelettes ont été retirées du marché (TVT-Secur® en mars 2013 en raison de mauvais résultats, et MiniArc® en mars 2015 pour des raisons commerciales de la firme).

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé la base de données PubMed/Medline pour rechercher les études concernant les SIS principalement entre 2012 et 2017 en utilisant les mots clés : *Mini sling, SIS, female stress urinary incontinence, Ajust, MiniArc, TFS, Ophira, Solyx, Contasure Needleless* et *Altis.*

Après une description des différentes SIS et de leur mise en place, nous passerons en revue les résultats fonctionnels et les études comparatives ayant au minimum une année de recul.

Il est à préciser d'emblée que les résultats de la revue de la Cochrane Database de 2014 [2] incluant 31 essais qui impliquaient 3 290 patientes ne concernait essentiellement que le TVT-S avec ses mauvais résultats, ce qui entachait les conclusions en défaveur des SIS. Depuis, nombre de méta-analyses ont exclu le TVT-S.

I.a. Choix du matériel

Le consensus est, actuellement, d'utiliser du polypropylène tricoté monofilament à large mailles facilitant la réhabilitation tissulaire. Les différentes bandelettes varient par leur mode de tricotage conférant des propriétés physiques variables (souplesse, rigidité initiale, élasticité, déformation à l'étirement...) dont les conséquences en termes de résultats cliniques ne semblent pas discriminantes. Idéalement, la quantité de matériel implanté doit être la plus faible possible. Le choix d'un matériel de faible grammage doit être privilégié. Le poids des SIS varie de 78 à 114 g/m^2.

Alors que les érosions vésicales ou urétrales semblent plutôt liées à des fautes techniques, l'exposition prothétique paraît être un bon marqueur de la biocompatibilité.

Le taux d'érosion vaginale des bandelettes polypropylène tricoté monofilament est de l'ordre de 0,1 à 2,4 % [3-6]. Quelques très rares infections sur les millions de bandelettes implantées ont été publiées témoignant de la très bonne biocompatibilité de ce matériel.

I.b. Anatomie chirurgicale

Quarante-trois modèles de BSU ou mini-bandelettes (SIS) ont été développés [7].

Actuellement, le TVT-S étant exclu, sept dispositifs sont disponibles dans des études de la littérature sur onze répertoriées sur le marché et nous les étudierons exclusivement.

La dissection est commune à tous les modèles et seul varie le mode de pose de la SIS. L'intervention débute avec la patiente en position gynécologique, les cuisses fléchies à 90°.

L'intervention est effectuée dans la majorité des cas sous anesthésie locale. Nous utilisons le protocole suivant : une dilution de 1 mg d'adrénaline dans 10 cc de sérum salé, dont 3 cc étaient mélangés avec 2 ampoules de 20 ml de ropivacaïne à 7,5 mg/ml associées à 1 µ/kg de clonidine sans dépasser une demi ampoule, le tout dilué dans 100 cc de sérum salé.

On utilise une aiguille à ponction lombaire 19 gauges. L'aiguille est pliée au niveau de son tiers distal pour faire un angle de 130°, puis dirigée facilement vers le trou obturateur en para-urétral dans le cul-de-sac vaginal et retirée lentement durant l'injection. La même procédure était effectuée du côté opposé. Une injection complémentaire du mélange est ensuite instillée en sous-muqueux juste sous l'urètre à l'emplacement de l'incision verticale.

Une antibiothérapie prophylactique par une céphalosporine est souvent administrée aux patientes.

Il n'y a pas de mise en place systématique d'une sonde urinaire avant ou après l'intervention. Nous avons l'habitude de vider la vessie avant la procédure.

Une incision vaginale en regard de la jonction 1/3 moyen - 1/3 inférieur de l'urètre, soit à environ 1 cm du méat urinaire, est effectuée longitudinalement sur 1,5 cm. Une dissection vaginale latéro-urétrale à droite puis à gauche est réalisée sur environ trois à quatre centimètres jusqu'aux bords postérieur et inférieur de la branche ischio-pubienne et s'arrête à l'aplomb de cette branche sans traverser la membrane obturatrice. La SIS est ensuite glissée à l'aide de son inserteur. Un espace de quelques millimètres devra être laissé libre entre la bandelette et l'urètre suivant les diverses techniques d'ajustement qui varient d'un modèle à un autre. L'incision vaginale est ensuite suturée avec un fil 2.0 à résorption rapide. Une cystoscopie n'est pas réalisée de façon systématique.

Après deux mictions et contrôle d'un éventuel résidu post-mictionnel, la patiente rentre chez elle soit vers H +6.

Des antalgiques de première ligne sont prescrits à la demande en postopératoire immédiat.

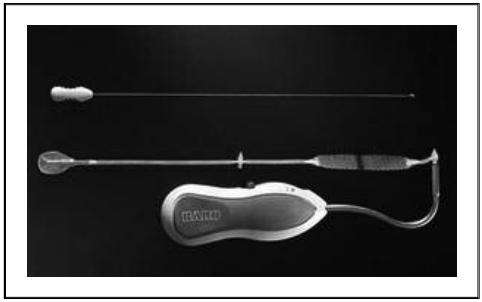
I.b.1. Ajust® (C.R.Bard Inc., Murray Hill, NJ, USA) (Figure 1)

Ajust® dispose d'un d'introducteur courbe enserrant des ancres en plastique, mais il diffère des autres dispositifs en ce qu'il comporte un système de poulie pour régler la tension de la bandelette. Une ancre est fixe, l'autre mobile. Un bloqueur fixe la tension.

La longueur de la bandelette est de 4,5 cm, sa largeur de 12 mm, son épaisseur de 0,7 mm, son poids de 114 g/m^2, le diamètre des fibres de 150 µm, l'élasticité de -30 % et la taille des pores < 1 000 µm.

L'inserteur, chargé avec l'ancre d'amarrage fixe, est glissé derrière la branche pubienne inférieure avant d'être lentement pivoté au travers du muscle obturateur interne et de sa membrane. L'ancre est ensuite larguée et une traction douce est appliquée pour tester la robustesse de l'ancrage. On répète l'opération du côté controlatéral avec l'ancre mobile puis la bandelette est ajustée. La vessie est ensuite remplie avec 250 ml de sérum salé et il est demandé aux patientes de tousser. La bandelette est ajustée à l'endroit auquel les patientes n'ont pas ou pratiquement plus de perte d'urines. Un stylet flexible est utilisé pour bloquer l'ancre ajustable et l'incision vaginale est refermée.

Figure 1 - Dispositif Ajust®



I.b.2. Contasure-Needleless® (C-NDL) (Neomedic Int., Barcelona, Spain) (Figure 2)

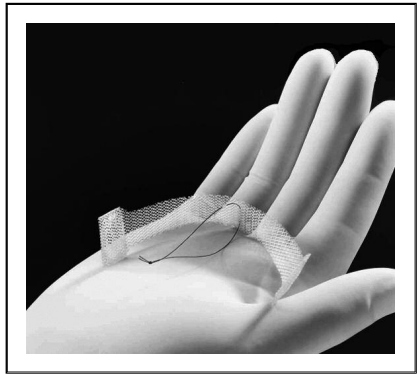
C-NDL® est 60 % plus longue que les autres SIS. Il existe un repli en forme de poche à chaque extrémité et la fronde est introduite latéralement à travers la membrane de l'obturateur à l'aide d'une pince placée dans cette poche. La fixation se fait par auto-adhésion.

Cette mini-bandelette mesure 114 x 12 mm.

La dissection latérale est complétée par une dissection au doigt de l'espace para-urétral jusqu'à la branche ischio-pubienne. Ensuite, la pince est introduite dans la pochette et l'enserre en se refermant.

L'ensemble est introduit dans l'espace para-urétral et poussé vers la direction de 2 heures, perforant le diaphragme urogénital et à travers le muscle trans-obturateur interne. La pince est d'abord ouverte pour déployer la pochette en « T » de la bandelette ; elle est ensuite refermée de moitié pour la retirer, laissant ainsi la bandelette dans le muscle obturateur interne. Un fil bleu médian sur la bandelette juste sous l'urètre permet de s'assurer de la bonne position de cette dernière. Ce procédé est répété du côté controlatéral vers 10 heures, en ajustant la pochette à l'aide des pointes de la pince. Une fois la fixation terminée, le point bleu central est retiré.

Figure 2 - Dispositif Contasure-Needleless® (C-NDL)

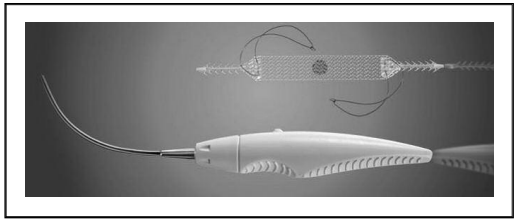


I.b.3. Ophira® (Promedon, Cordoba, Argentina) (Figure 3)

Longue de 3,8 cm, Ophira® est composée de la bandelette et de deux bras avec un système d'ancrage en polypropylène pour la fixation au niveau des tissus. Un guide rétractable (RIG) est utilisé pour s'assurer de la correcte insertion. Le RIG possède deux points de fixation à ses extrémités agissant comme un système anti-rotatoire.

Avant l'implantation, le RIG est connecté à l'ancillaire. Guidé par l'index du chirurgien, le RIG est introduit derrière la branche ascendante de l'os iliaque jusqu'au muscle obturateur interne, 1 cm derrière le cul-de-sac vaginal. Quand le point de repère de la bandelette se trouve sous l'urètre, la gâchette est déployée afin de libérer le bras de fixation et de le laisser en place. Le fait que le bras possède plusieurs points de fixation permet une première attache solide et stable. La même manœuvre est ensuite répétée du côté controlatéral. Après avoir bien ajusté la bandelette, le RIG est retiré.

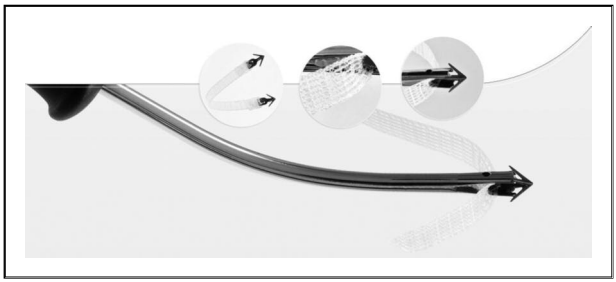
Figure 3 - Dispositif Ophira®



I.b.4. La TFS® (Figure 4)

Elle se compose d'une bandelette multi-filament de polypropylène de longueur variable avec deux points d'ancrage à chaque extrémité permettant de l'ajuster. La bandelette est passée dans le même sens que le TVT standard, mais les ancres sont intégrées dans le ligament pubo inférieure à la symphyse pubienne.

Figure 4 - Dispositif TFS®



I.b.5. Le MiniArc-Precise® (AMS, Minnetonka, MN,USA) (Figure 5)

Cette SIS possède un introducteur courbe qui clipse deux ancres sur les extrémités de l'ancillaire ; celui-ci est utilisé pour insérer la bandelette et la fixer sur la membrane de l'obturateur sans possibilité d'ajustement.

La longueur de la bandelette est de 5,4 cm, sa largeur de 11 mm, son épaisseur de 0,64 mm, son poids de 112 g/m^2, le diamètre des fibres de 150 µm, l'élasticité de 30,1 % et la taille des pores de 920 µm.

Les espaces para-urétraux sont disséqués au doigt jusqu'au foramen obturateur de chaque côté, jusqu'à ce que la branche de l'os iliaque soit perçue. La bandelette est guidée par son aiguille d'insertion qui à son tour traverse le foramen obturateur jusqu'au muscle obturateur interne. Cette opération est répétée du côté controlatéral. La

tension de la bandelette est contrôlée par l'opérateur. Une fois la bandelette placée, le système de largage est ôté et l'incision est suturée.

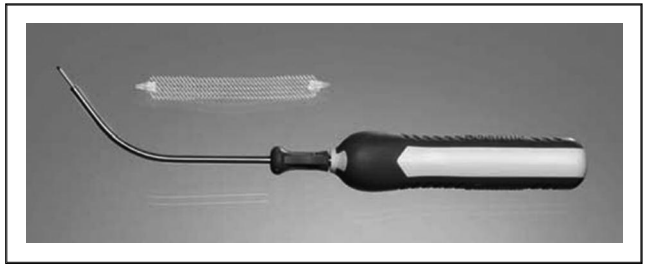
Figure 5 - Dispositif MiniArc-Precise®

I.b.6. Solyx® (Boston Scientific, Natick, MA, USA) (Figure 6)

La bandelette se termine par une ancre à chaque extrémité. La longueur totale de la bandelette est de 9 cm avec une section soudée sur les bords de 4 cm, sa largeur de 11 mm, son épaisseur de 0,65 mm, son poids de 108 g/m^2, le diamètre des fibres de 150 µm, une élasticité de -30 % et la taille des pores de 1 344 µm.

Le dispositif de largage à usage unique, composé d'un manche en acier inoxydable et d'un mécanisme de déploiement, a été conçu pour faciliter le passage de la bandelette au travers des tissus jusqu'au niveau du muscle obturateur interne. Les tissus sont disséqués de chaque côté avec un angle de 45°. Le dispositif est ensuite inséré en suivant la trajectoire de la dissection. La marque centrale du dispositif se trouve sous l'urètre. Le mécanisme de déploiement est ensuite retiré et l'opération est répétée du côté controlatéral de la même façon.

Figure 6 - Dispositif Solyx®



I.b.7. Altis® (Coloplast) (Figure 7)

Altis® est une SIS ajustable sans bloqueur, qui est insérée à l'aide de deux ancillaires hélicoïdaux.

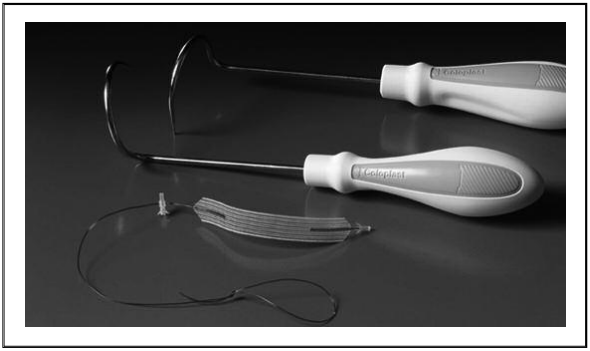
La longueur de la bandelette est de 6 cm, sa largeur de 11 mm, son épaisseur de 0,30 mm, son poids de 78 g/m^2, le diamètre des fibres de 80 µm, l'élasticité de 7,5 % et la taille des pores de 330 µm.

La bandelette se termine par deux ancres, une statique et une bi-directionnelle, ce qui permet un ajustement de la tension en per-opératoire.

L'ensemble bandelette-aiguille est poussée derrière la branche ischio-pubienne jusqu'à l'espace obturateur de chaque côté. Une rotation de 45° est appliquée mettant le repère gris sur le dessus de l'ancillaire. L'aiguille est ensuite retirée en appliquant 45° dans l'autre sens et en faisant simplement glisser la pointe du fixateur vers l'arrière. L'autre côté est réalisé selon la même méthode.

Après la fixation des deux attaches à la position de 2 et 10 heures, la vessie des patientes est remplie avec 250 ml de sérum salé. Ensuite, un test à la toux est réalisé et le fil permettant l'ajustement de la tension est tiré pour atteindre le niveau de continence désiré. Ce fil est ensuite coupé court et l'incision vaginale est suturée.

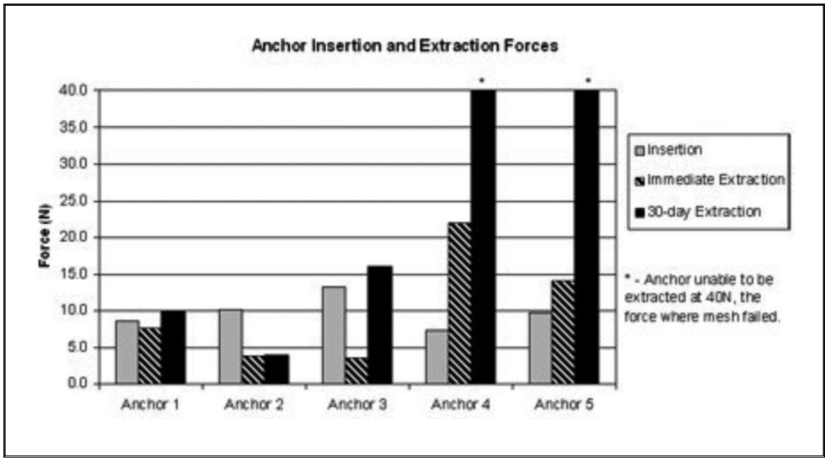
Figure 7 - Dispositif Altis®



La figure 8 représente la comparaison de résistance des forces d'extraction immédiate et retardée de cinq ancrages. Dans l'ordre : MiniArc®, Solyx®, Ophira®, Altis® et Ajust®.

La tension *in vivo* exercée sur la bandelette en cas de toux est comprise entre 0,42 et 0,48 N. La tension immédiate appliquée dans cette étude est comprise entre 3,5 et 22 N.

Figure 8 - Comparaison de résistance des forces d'extraction immédiate et retardée de cinq ancrages



Il était extrêmement difficile de déplacer une ancre bien positionnée avec une toux physiologique.

II. RÉSULTATS

Les résultats des mini-bandelettes sous-urétrales (SIS) concernaient en grande majorité le TVTS®, retiré du marché depuis 2013. Cette SIS impactait les résultats des méta-analyses par le nombre important d'études par rapport aux autres SIS. Nous ne rapporterons donc pas les résultats de cette mini-bandelette, aussi bien pour les résultats fonctionnels que pour les études comparatives.

II.a. MiniArc®

II.a.1. Résultats fonctionnels et complications

Les résultats sont assez hétérogènes (Tableau I, [8-22]) avec des taux de guérison objective de 44 à 91,4 %. Une revue sur le SIS avait déjà été initiée par Lizée *et al.* [23] en 2013. Pour Hogewoning *et al.* [13],

le seul facteur de risque d'échec dans leur série était un IMC supérieur à 35 kg/m^2.

Tableau I - Résultats fonctionnels du MiniArc® avec un recul minimum de 12 mois

Références	Année	n inclues	n suivies	Type d'étude	Suivi (mois)	Critère principal subjectif	Critère principal objectif	Efficacité subjective	Efficacité objective
Kennelly *et al.* [8]	2012	188	142	Cohorte prospective multicentrique	24	« Très ou satisfaite »	Test à la toux négatif ou Pad test 1h < 1g	82,9 %	84 % 81,10 %
Jimenez Calvo *et al.* [9]	2010	135		Cohorte rétrospective	17	« Très ou satisfaite »	CST négatif	90 %	91,90 %
Pickens *et al.* [10]	2010	120	108	Cohorte prospective	12	UDI-6 question 3 et pas de fuite à l'effort		93,50 %	
Oliveira *et al.* [11]	2011	119		Cohorte prospective	12	Diminution > 50 %, des Pad + « satisfaite »	Pas de fuites + pas de Pad	91 %	80 %
Garuder-Burmester et Popken [12]	2009	97		Cohorte rétrospective	12	Amélioration QoL	Test à la toux négatif	69,10 %	77,80 %
Hogewoning *et al.* [13]	2012	77	57	Cohorte prospective EQ-5D, VAS, QoL, UDI IIQ, DDI, PI-Q3	12	« Très ou satisfaite »	Pas de fuites	68 %	44 %
De Ridder *et al.* [14]	2010	75	75	Cohorte prospective	12	Protection ≥ 1 IIQ-7, UDI-6, QoL-5, EVA	Test à la toux négatif	NR	85 %
Deole *et al.* [15]	2010	74	59	série de cas	12	ICQ-SF	Test à la toux négatif	64 %	66 %
Debodinance *et al.* [16]	2010	72	68	Étude prospective monocentrique	12	Amélioration = rares fuites	Test à la toux négatif	90,60 %	69,10 %
Moore *et al.* [17]	2009	61	58	Étude rétrospective	12		Test à la toux négatif		91,40 %
Sottner *et al.* [18]	2010	38	33	Étude prospective monocentrique	19	« Très ou satisfaite »	Test à la toux négatif	20 % (96 %)	76,70 %
Levi *et al.* [19]	2016	93	93	Cohorte rétrospective	23		Test à la toux négatif		89 %
Jimenez Calvo *et al.* [20]	2015	135		Cohorte rétrospective	59	« Très ou satisfaite »	Test à la toux négatif	85,70 %	86,70 %
Lo *et al.* [21]	2016	131	126	Étude prospective observationelle	12		Test à la toux négatif	88,90 %	90,50 %
Sun *et al.* [22]	2016	112	112	Étude rétrospective	18	II-Q-7, IUD-6, SQ-SF	Test à la toux négatif ou Pad test 1h < 1g		82,10 %

Des urgenturies *de novo* avaient été constatées chez 7,7 % des patientes à un an et chez 10 % à deux ans dans la série de Kennelly [8]. Jimenez Calvo *et al.* [9], rapportaient que sur neuf patientes (6,6 %) atteintes d'urgenturies *de novo*, cinq signalaient une disparition spontanée dans les six mois, les autres ayant été traitées par

anticholinergiques. Levi *et al.* rapportaient [19] une disparition de l'urgenturie et des fuites par urgenturie préexistantes chez 49 % de ses patientes à 12 mois.

Les complications per-opératoires étaient quelques perforations vésicales (0 à 3 %) ou vaginales (0 à 2 %).

Les douleurs encore présentes à 24 heures étaient négligeables dans l'étude d'Oliveira [11]. Deux cas de douleur persistante au niveau de l'aine étaient publiés à 6 et 24 mois de suivi [11-25].

Pickens *et al.* [10] ont étudié la sexualité chez 108 patientes et rapportaient 9 % d'inconfort occasionnel, 2 % d'inconfort fréquent et 40 % de femmes non sexuellement actives.

II.a.2. Études comparatives

• *MiniArc® versus TVT rétropubien®*

La série actualisée de Basu *et al.* [24] comparait les résultats à 3 ans contre le TVT®, 38 patientes *versus* 33. Les taux d'échec, définis par la récidive de l'IUE sur le questionnaire *King's Health Questionnaire* où une réintervention était de 52,6 % pour MiniArc® et de 9 % pour TVT®. Ce taux d'échec était respectivement de 40,5 % à 6 mois et 52,6 % à 3 ans contre 3 et 9 %.

Un essai prospectif multicentrique, comparant TVT rétropubien® à MiniArc® sur un total de 242 patientes présentant des IUE et incontinences mixtes [25], ne retrouvait pas de différence en termes de complications (25 % *versus* 15,8 %), le risque relatif était pour TVT de 1,58 (95 % IC = 0,94-2,65, p = 0,083). Le taux de guérison subjective était plus bas pour MiniArc® (55,3 % *versus* 84 % $p < 0,001$), le taux de réintervention était plus haut pour la SIS (34,9 % *versus* 11,3% $p < 0,001$).

• *MiniArc® versus TVT-O®*

Un seul essai contrôlé randomisé [26] rapportait un taux d'efficacité à un an de 87 % pour MiniArc® *versus* 83 % pour TVT-O® (test à la toux négatif).

• *MiniArc® versus Monarc®*

Lee [27], sur un total de 225 femmes ayant été traitées par MiniArc® ou Monarc®, ne retrouvait pas de différence significative sur le taux de guérison subjective (92,2 % *versus* 94,2 %, p = 0,78) ainsi que sur le taux de guérison objective (94,4 % *versus* 96,7%, p = 0,50) à 12 mois. Il concluait à la non infériorité des résultats de MiniArc®.

Dans l'étude de Schellart comparant MiniArc® (72 patientes) à Monarc® (69 patientes) [28], le taux de guérison subjective à deux ans était respectivement de 84 % *versus* 89 % (RR = 5 ; 95 % IC = 0,17- 0,06). Les taux objectifs étaient respectivement de 93 % *versus* 94 % (RR = 1 ; 95 % IC = 0,10-0,07). L'auteur rapportait également deux expositions de prothèse dans le groupe Monarc®. Parmi les complications, il notait aussi une douleur limitant la mobilité normale à 17 % dans le groupe Monarc® contre 3 % dans le groupe MiniArc®, et 13 % d'urgenturies contre 7 %.

Dans son étude comparative portant sur 119 patientes (46 Monarc® *versus* 73 MiniArc®), l'équipe de Lo [29] notait 7,1 % de rétention urinaire dans le groupe Monarc® contre 16,3 % dans le groupe MiniArc® (p = 0,082).

Dans l'essai randomisé de Tieu *et al.* [30], 49 patientes dans chaque groupe, la durée opératoire était plus longue dans le groupe Monarc® (10,7 ± 4,8 min *versus* 7,8 ± 4,9 min, p < 0,001) ainsi que pour la perte sanguine plus importante (31,6 ± 26,6 ml *versus* 22,9 ± 22,1 ml, p = 0,02). Il n'y avait pas de différence sur le taux de fuite d'urine durant le test à la toux, 21 % *versus* 29 % (p = 0,5).

Lee *et al.* [31], dans un essai randomisé comparant 225 patientes recevant MiniArc® *versus* Monarc®, ne retrouvaient pas de différence significative à 12 mois sur le taux de guérison subjective (92,2 % *versus* 94,2 % ; p = 0,78 ; différence de 2 % ; 95 % IC = -1,5 % à +6,1 %) et sur le taux objectif (test à la toux négatif) (94,4 % *versus* 96,7 % ; p = 0,5 ; différence de 2,3 % ; 95 % IC = -1,5 % à +6,1 %). Cette équipe concluait en la non infériorité de MiniArc® chez les patientes ne présentant pas d'insuffisance sphinctérienne.

Une autre étude, concluant en la non infériorité de MiniArc® [32] sur 64 patientes *versus* 56 dans le groupe Monarc® à un an, retrouvait respectivement 68,1 % de guérison objective *versus* 81,9 % (différence absolue de 13,8 % ; 90 % IC = 1,5-26,1 ; p = 0,439) et subjectivement un taux de 81,1 % *versus* 88,5 % (différence absolue de 7,1 % ; 90 % IC = 2,8-7,6 ; p = 0,11). Les douleurs au niveau des cuisses en postopératoire étaient plus grandes dans le groupe Monarc® (7,5 % *versus* 0 ; p = 0,045). Le temps moyen de l'intervention était de 5 minutes plus court dans le groupe SIS (p = 0,000) et le taux de ré-intervention pour échec de 7,8 % pour SIS *versus* 1,8 % (p = 0,213).

II.b. Bandelette TFS®

II.b.1. Résultats fonctionnels et complications

L'étude princeps de Petros et Richardson [33], avec un recul de 3 ans, rapportait les résultats de 36 patientes opérées et interrogées par téléphone. Le taux d'efficacité subjective était de 80 %. Le taux de complications n'était pas rapporté.

La cohorte prospective de Sekiguchi *et al.* [34] retrouvait un test à la toux négatif et un pad test < 3 g sur 24 h dans 91 % des cas. Le tiers de ses patientes présentait une insuffisance sphinctérienne initiale. Les auteurs rapportaient 11,5 % de rétention aiguë d'urine résolutive en 48 h, et 20 % d'urgenturies *de novo* spontanément résolutives.

II.b.2. Études comparatives

Une étude prospective randomisée [35], comparant TFS® à TOT® *out-in*, avec des résultats à 5 ans de 80 patientes rapportait [35] un taux de guérison objective, subjective et d'échec de respectivement 83 %, 6 % et 11 % pour TFS®, et de 75 %, 3 % et 22 % pour TOT® ($p = 0{,}029$). La dégradation des taux de guérison entre 3 et 5 ans était de 7 % contre 9 % ($p = 0{,}16$). Il existait une différence significative en termes de durée opératoire (6 *versus* 12 min) et de douleurs de l'aine (0 *versus* 12 %) en faveur de TFS®.

II.c. Solyx®

La seule étude ayant un recul d'au moins 12 mois [36] est une évaluation rétrospective de 69 patientes. Le suivi moyen était de 43 mois. Vingt-cinq pour cent des patientes avaient une incontinence mixte et 55 % une chirurgie de la cystocèle par prothèse. Le taux de guérison subjective (questionnaire) était de 93 %. Quatre patientes présentaient une urgenturie *de novo* et 2 une rétention transitoire. Aucune douleur n'était rapportée.

II.d. Contasure-Needleless® (C-NDL®)

II.d.1. Résultats fonctionnels et complications

Han *et al.* ont étudié l'influence de la VLPP sur 2 groupes de patientes en prenant pour limite 90 cm H_2O [37] Gr1 ($n = 80$) VLPP > 90 cm H_2O et Gr2 ($n = 32$) VLPP compris entre 60 et 90 cm H_2O. La guérison subjective était de 65 % pour le Gr1 contre 62,5 % pour

le Gr2 (p = 0,744) et le taux de satisfaction de 58,8 % *versus* 68,8 % (p = 0,60 %). Le taux de fuite urinaire par urgenturie *de novo* était de 6,2 % *versus* 18,8 % (p = 0,073). Aucune complication n'était mentionnée après la procédure à court et long termes.

II.d.2. Études comparatives

• *C-NDL® versus TVT-O®*

Cent cinquante-huit patientes ont été enrôlées dans cette étude prospective quasi-randomisées [38]. À un an, le taux de test à la toux négatif était de 87,5 % pour C-NDL® *versus* 90 % pour TVT-O® (p < 0,015 pour le test de non infériorité). La douleur postopératoire était inférieure dans le groupe C-NDL® (p = 0,012). Le taux de complications était similaire, ainsi que le taux de satisfaction dans les 2 groupes. La même série a été évaluée à 3 ans [39] C-NDL® *versus* TVT-O® (n = 39). Le test à la toux était négatif pour 84,7 % des C-NDL® *versus* 88,9 % pour TVT-O® (p = 0,0065), le *Scanvik Severity Index* (SSI) plus bas respectivement dans 90,7 % *versus* 95,4 % (p = 0,0022) et le taux de patientes non satisfaites de 6,9 % *versus* 5,6 % (p < 0,001). Il y avait une différence statistiquement significative (p = 0,02 et p = 0,048) en faveur du groupe TVT-O® en termes de douleurs postopératoires et de cathétérisme vésical mais cela n'était pas retrouvé dans les sous-groupes cure d'incontinence isolée sans geste associé. Les auteurs concluaient en la non infériorité de la SIS.

• *C-NDL® versus Monarc®*

La même équipe a réalisé une étude prospective randomisée de non infériorité à 12 mois avec Monarc® [40] C-NDL® (n = 89) *versus* Monarc® (n = 98). Le taux de guérison objective (test à la toux négatif) était respectivement de 80,9 % *versus* 88,5 % (p = 0,082). La SIS était de 0, pour 66,2 % pour C-NDL® et 70,1 % pour Monarc® (p = 0,01) et le taux de patientes mécontentes de 16,1 % *versus* 8,3 % (p = 0,068). Le taux d'exposition prothétique et d'urgenturie persistante n'était pas différent (4,5 % *versus* 7,3 % et 20,2 % *versus* 11,5 %). La conclusion était que la non infériorité était démontrée pour la SIS mais pas pour le test à la toux et la satisfaction des patientes.

II.e. Ajust®

II.e.1. Résultats fonctionnels et complications

Plusieurs études ont des résultats concordants à 1 an. Les taux de guérison, d'amélioration et d'échec sont respectivement de 89,6 %, 6,9 % et 3,4 % dans l'étude de Vandendriessche *et al.* [41].

À 21 mois de suivi, le taux d'efficacité subjective de l'étude de Cornu *et al.* [42] était de 83 % (absence de fuite décrite par la patiente). Ce taux diminuait à 78 % en ajoutant l'absence de port de protection ou protection sèche. Six patientes sur 95 ont récidivé. Abdel-Fattah *et al.* [43] et Naumann *et al.* [44] rapportaient un taux d'efficacité objective (test à la toux négatif) respectivement de 80 % et 84,1 %. Avec des critères subjectifs, ces mêmes auteurs rapportaient des taux de satisfaction ou d'efficacité de 80 % et 88,6 %. Naumann [44] retrouvait également 7,9 % d'urgenturies *de novo* invalidantes une fois sur deux. Par ailleurs, les deux derniers auteurs signalaient la disparition d'urgenturies pré-opératoires après l'intervention dans 55 et 50 %, ce qui était superposable aux résultats des bandelettes classiques trans-obturatrices.

La reprise mictionnelle était également difficile dans 1 à 9 % des cas pouvant nécessiter l'auto-sondage quelques mois [43-45].

Quelques cas d'exposition de bandelette ont été rapportés avec excision partielle ou complète [42, 43, 45]. Meschia rapportait également moins de 1 % de dyspareunie [45].

Jiang [46] confirmait un taux de guérison subjective et objective de 82,3 % et 91,2 % à un an. Il signalait également 16,4 % de résidu post-mictionnel $>$ 100 ml à 24 h s'étant corrigé à 7 jours et 2,94 % d'exposition de bandelette.

L'étude prospective multicentrique de Natale *et al.* [47] concernant 92 patientes évaluées à 2 ans, retrouvait un taux de guérison objective de 83,7 % et subjective de 81,5 %. Le taux des patientes satisfaites et très satisfaites était de 81,5 %. Une urgenturie *de novo* était associée dans 9,8 % et des fuites par urgenturie dans 6,5 %. Trois patientes décrivaient des douleurs postopératoires d'une jambe et trois expositions de la bandelette étaient retrouvées.

Ajust® a été évaluée sur les patientes en surpoids. Sur 91 patientes évaluées, le taux d'échec objectif (test à la toux positif) était de 9,3 % pour un IMC $<$ 30 et 24,3 % pour IMC $\geq$ 30 ($p = 0{,}075$) [48]. Sur 196 patientes (69 de poids normal, 91 en surpoids et 36 obèses), Meschia *et al.* [49] notaient respectivement un taux de guérison objective de 91,3 %, 83,5 % et 75 % ($p = 0{,}07$ entre poids normal et obèse).

II.e.2. Études comparatives

Les forces de traction à travers la membrane obturatrice des SIS ont été étudiées sur des cadavres. L'ancre de l'Ajust® permettait une meilleure stabilité de fixation que MiniArc® [50]. Cela avait déjà été montré *in vitro* par Lin *et al.* [51].

• *Ajust® versus TVT-O®*

L'équipe de Xin [52], randomisant 184 mini-bandelettes ajustables Ajust® à 184 TVT-O®, ne retrouvait pas de différence significative à 1 an sur les taux objectifs et subjectifs de guérison avec respectivement 94,4 % *versus* 90,7 %, (p = 0,171) et 97,2 % *versus* 90,7 %, (p = 0,195). Dans le groupe Ajust®, il y avait moins de douleurs postopératoires, une durée d'intervention plus courte et moins de pertes sanguines (p < 0,001). La récupération était également plus courte dans le groupe Ajust®.

Massata *et al.* [53] randomisaient 47 TVT-O® contre 49 Ajust®. À 1 an, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes tant au niveau subjectif (91,5 % *versus* 89,8 % respectivement p = 1 ; OR = 1,22 ; 95 % CI = 0,24-6,58) qu'au niveau objectif (test à la toux négatif) (87,2 % *versus* 89,8 % ; p = 0,76 ; OR = 0,77 ; 95 % CI = 0,17-3,32). Ils notaient 2 patientes présentant des douleurs *de novo* dans le groupe Ajust® et aucune exposition.

Dans une étude prospective avec appariement et un recul moyen de 22,3 mois, Grigoriadas *et al.* incluaient 86 patientes ayant reçu TVT-O® *versus* 85 Ajust® [54]. Les taux de guérison objective étaient de 86 %, d'amélioration de 5,9 % et d'échec de 8,1 % contre 84,7 %, 4,7 % et 10,6 %. L'efficacité subjective était de 82,6 % contre 81,2 %. Le groupe TVT-O® relevait 5,8 % de douleurs au niveau des cuisses contre 3,5 % pour le groupe Ajust® an niveau du vagin. Il n'y avait pas de différence concernant les résidus post-mictionnels, qui s'étaient corrigés dans les 10 jours. Dans les 2 groupes, on retrouvait 11,6 % à 9,4 % de syndrome urgence pollakiurie.

L'étude prospective randomisée multicentrique de Mostafa *et al.* [55] comparait le Gr1 avec 49 Ajust® et le Gr2 avec 68 TVT-O. Le taux de succès subjectif n'était pas significativement différent dans les 2 groupes (81,2 % Gr1 *versus* 82,3 % Gr2 ; OR = 0,895 ; 95 % IC = 0,344-2,330 ; p = 1,000), ainsi que pour le succès objectif (OR = 0,929 ; 95 % IC = 0,382-2,258 ; p = 1,000) et le taux de ré-intervention (OR = 0,591 ; 95 % IC = 0,136-2,576 ; p = 0,721). Les patientes ré-opérées ont été guéries : 3 TVTO® par 2 TVT-O® et 1 TVT®, 5 Ajust® par 3 TVT-O® et 2 TVT® (2 guéries, 1 améliorée et 1 échec). On notait 2 érosions dans le Gr1 et 1 dans le Gr2. Les difficultés mictionnelles

ayant nécessité un auto-sondage de quelques jours étaient de 4,3 % pour le Gr1 et 11,8 % pour le Gr2 ($p = 0,20$). Les douleurs postopératoires furent inférieures dans le groupe Ajust® ($p < 0,001$).

L'essai randomisé, étudiant la fixité et la mobilité de la bandelette au repos et à l'effort avec contrôle échographique, n'avait pas montré de différence sur la position et la descente entre Ajust® et TVT-O® au contrôle à 3 mois [56].

• *Ajust® versus TOT®*

Schweitzer *et al.* [57], randomisaient 156 patientes, Ajust® *versus* TOT®, et retrouvaient à 12 mois, respectivement, 90,8 % et 88,6 % ($p = 0,76$) de taux de guérison objective et 77,2 % *versus* 72,9 % de guérison subjective ($p = 0,57$). La douleur moyenne postopératoire de la première semaine était significativement moindre dans le groupe Ajust® ($p < 0,001$).

• *Ajust® versus Align®*

De ces deux bandelettes, Align® peut être utilisée par voie rétropubienne ou par voie obturatrice. Elles sont de même fabrication par la même firme (C.R. Bard Inc., Murray Hill, NJ, USA) et ont fait l'objet de deux études.

Chang *et al.* [58] présentaient une cohorte rétrospective incluant 76 Align® par voie transobturatrice (DH en DD) et 60 Ajust®. La durée opératoire était en faveur de la SIS ($p = 0,003$). Le taux de succès n'était pas différent dans les 2 séries (81,7 % de guérison à un an *versus* 73,7 %, $p = 0,273$). Il était conclu une non infériorité de la SIS.

Sadabell *et al.* [59] ont randomisé 30 Ajust® contre 28 Align® par voie trans-obturatrice (DH en DD). À un an, les taux de guérison, d'amélioration et d'échec étaient respectivement de 71,4 %, 25 % et 3,6 % pour Ajust® contre 63,3 %, 30 % et 6,7 % pour Align®. La différence était de -3,1 % en faveur de Ajust® (95 % IC = -14,4 % à 8,2 %) et montrait la non infériorité des résultats de la SIS. Trois patientes traitées par SIS signalaient des douleurs persistantes à un an, aucune dans l'autre série. Aucune différence concernant les complications ne fut retrouvée, notamment, pour les urgences *de novo* (10 % pour la SIS *versus* 3,6 %, $p = 0,333$).

II.f. Ophira®

II.f.1. Résultats fonctionnels et complications

Sur 149 patientes participantes, 91 ont été évaluées à un an dans l'étude préliminaire de Palma *et al.* [60]. Le taux d'échec de la technique était de 9,8 %. Les seules complications rapportées étaient 3 expositions de bandelettes dont une seule a nécessité une reprise chirurgicale.

Cette étude de Palma *et al.* [61] a suivi 124 patientes à un an et 95 à 2 ans. Le taux de guérison objective (test à la toux négatif) était de 90,3 % à un an et de 86,3 % à deux ans ($p = 0,508$, 1 *versus* 2 ans). Seul un antécédent de chirurgie de l'incontinence était la variable significative d'un échec ($OR = 7,7$, $p = 0,04$). Quatre patientes (3,2 %) ont présenté une petite exposition de la bandelette, dont 2 ont nécessité une résection. Ils ont également retrouvé 7,3 % d'urgenturies *de novo*, traitées par anticholinergiques et 3,2 % de rétention, dont un seul cas a nécessité une section de la SIS. Les auteurs proposaient cette technique pour des patientes vierges de toute intervention car ils notaient un taux de guérison de 89,6 % en cas de chirurgie primaire contre 67,9 % en cas d'antécédent de chirurgie de l'incontinence.

L'étude prospective observationnelle de Texl *et al.* [62] incluait 45 patientes, sur les 135 examinées, avec un suivi d'un an. Le test à la toux était négatif dans 90,9 % et les patientes rapportaient une nette amélioration dans 93,1 % des cas.

Plus récemment, Yildiz *et al.* [63], sur une série de 173 patientes (74 % d'IUE et 26 % d'incontinence mixte) rapportaient 83,8 % de guérison objective et 90,2 % de guérison subjective à 3 ans. Il n'y avait pas de dégradation entre 1 et 3 ans. Les symptômes associés de l'incontinence mixte étaient tous améliorés ($p < 0,05$). Trois patientes présentaient des douleurs de la cuisse gauche résolutives dans le mois, et chez 9 patientes (5,2 %) une exposition de bandelette avait été constatée. Le taux d'urgenturies *de novo* était de 6,4 %, résolutives sous anticholinergiques.

II.f.2. Études comparatives

Deux études ont comparé la SIS Ophira® à une bandelette trans-obturatrice.

Djehdian *et al.* [64], sur 285 patientes éligibles, ont randomisé 56 TOT® *versus* 64 Ophira®. Le taux de guérison objective pour Ophira® et TOT®, considéré en intention de traiter, était de 68,1 % *versus* 81,9 % (différence absolue de 13,8 % ; 90 % IC = 1,5-26,1 ; $p = 0,439$). Le taux de guérison subjective était respectivement de 81,1 % et 88,5 %

(différence absolue de 7,4 ; 90 % IC = 2,8-17,7 ; p = 0,011). La durée opératoire était de 5 minutes inférieures pour Ophira® (p < 0,001), l'EVA douleur à 24 h et 7 jours était similaire dans les deux groupes. Le nombre de patientes signalant des douleurs de la cuisse était plus important dans le groupe TOT® (7,1 % *versus* 0 %, p = 0,045). Trois patientes Ophira® ont eu un résidu post mictionnel > 100 ml nécessitant un sondage urinaire et une section de bandelette pour deux d'entre elles, aucun pour TOT®. Six patientes Ophira® (9,4 %) et cinq (8,9 %) TOT® ont présenté une exposition le long de la suture nécessitant une reprise chirurgicale. Il a également été retrouvé 3 ecchymoses résolutives (5,4 %) mesurant 4 cm, 6 cm et 15 cm uniquement pour la TOT®. Le taux d'urgenturies *de novo* était de 6,3 % *versus* 7,1 % (p = 1,0). Pour les auteurs, la non infériorité pour la guérison objective n'était pas démontrée mais pouvait être assumée en analysant l'IC.

Jurakova *et al.* [65], comparant 48 TVT-O® à 45 mini-bandelettes Ophira®, ne notaient pas de différence en matière de guérison à 1 an de recul avec un résultat objectif de respectivement 87 % Ophira® *versus* 90,9 % pour TVT-O® (p = 0,399) et un résultat subjectif de 91,3 % *versus* 93,2 % (p = 0,999). Ils signalaient moins de douleurs de la racine des cuisses dans le postopératoire précoce dans le groupe Ophira® (score à 3 h de 5,6 ± 1,8 *versus* 3,1 ± 2,1 ; p < 0,001 ; et à 12 h de 3,8 ± 1,7 *versus* 2,1 ± 1,7 ; p < 0,001). Il n'y avait pas de différence concernant les urgences postopératoires ni sur l'amélioration de la qualité de vie. Aucune autre complication majeure n'était retrouvée.

II.g. Altis®

Aucune étude comparative n'a, à ce jour, été publiée.

Deux études sont publiées, dont l'une a fait l'objet de deux articles.

La première [66] est une étude prospective observationnelle de 50 patientes avec un contrôle à 3, 6 et 12 mois. Le taux de guérison subjective était de 84 % à 12 mois avec un taux d'amélioration supplémentaire de 8 %. Le taux de guérison objective était de 90,2 %. Il avait été retrouvé une exposition vaginale traitée par excision, 3 expositions de fils qui ont été raccourcis et de 3 urgenturies *de novo.*

La deuxième étude, ayant fait l'objet d'une publication en 2014 [67], était composée de 113 patientes (71 IUE isolées et 42 incontinences mixtes), suivies à 12 mois (suivi moyen de 7,3 mois). Le taux de guérison objective était de 92,2 % à 6 mois et 90,1 % à 12 mois.

Le questionnaire PGI-I donnait 87,6 % des patients se sentant mieux ou beaucoup mieux à 6 mois et 89,3 % à 12 mois.

Au niveau des complications, on relevait 3,5 % d'expositions de prothèse traitées chirurgicalement, 3,5 % de douleurs au niveau des cuisses, 1,8 % de rétentions urinaires passagères, dont un cas a nécessité une révision ayant entraîné un hématome pelvien, 0,9 % d'urgenturies *de novo*, 0,9 % de dyspareunie.

La deuxième publication [68] a évalué la série précédente à 2 ans. Sur les 94 patientes contrôlées, 90 % ont réduit de plus de 50 % le nombre de protections, 81,1 % étaient sèches (poids du pad < 5 g), 87,9 % avaient un test à la toux négatif et 90,4 % se sentaient mieux ou beaucoup mieux.

Il n'y avait pas eu de nouvelles complications entre 1 et 2 ans, si ce n'est 2 récidives d'exposition de la bandelette sur les 4 signalées à 1 an.

Dans une étude personnelle, prospective (en cours de publication) d'une cohorte de 90 patientes (68 IUE isolées dont 4 mixtes et 22 associées à une cure de prolapsus), l'efficacité objective à 3 mois était de 91,1 %, l'amélioration de 6,6 % et les échecs de 2,3 %. Au contrôle à 12 mois (70 patientes), le taux de guérison objective était de 88,6 %, celui d'amélioration de 4,3 % et celui d'échec de 2,8 %. On retrouvait 3 cas de récidive (4,3 %) entre 3 et 12 mois. Les complications ou effets secondaires étaient : 2 expositions au niveau des angles vaginaux étant corrigées par reprise chirurgicale, 2 remises en tension avec efficacité retrouvée, 5 cordes latérales perçues au toucher, 4 douleurs au niveau des cuisses, cédant en moins d'une semaine pour 3 patientes et une en 3 mois, et 2 patientes ayant nécessité des auto-sondages 6 et 8 jours. Ces résultats sont concordants avec les autres études.

II.h. Études comparatives des SIS entre elles

Plusieurs articles concernaient la comparaison avec TVT-S® et ne sont donc pas exploités.

• *MiniArc® et Ajust®*

Martan *et al.* ont retrouvé une efficacité objective identique entre ces deux techniques : à 3 mois, le test de la toux était négatif pour 96,8 % du groupe Ajust® et pour 90,6 % pour le groupe MiniArc® ($p = 1$), et à 28/29 mois pour 93,5 % du groupe Ajust® et pour 81,3 % du groupe MiniArc® ($p = 0{,}48$) [69]. L'efficacité subjective évaluée par des questionnaires de qualité de vie était, elle aussi, identique entre les

2 groupes aussi bien à 3 mois qu'à 28/29 mois : 83,9 % *versus* 75 % (p = 0,24) et 67,7 % *versus* 62,5 % (p = 0,42).

Un seul essai randomisé a comparé trois mini-bandelettes avec 40 patientes dans chaque bras [70]. Nous avons éliminé le TVT-S. Les auteurs ont mis en évidence une difficulté per-opératoire moins importante et une meilleure satisfaction des patientes dans le groupe MiniArc® comparé aux deux autres groupes, et ce, de manière significative (p = 0,0012). Le taux global de complications était de 5 %, et de 17,5 % respectivement pour les groupes MiniArc®, Ajust® ; la différence n'était pas significative. Les complications postopératoires étaient toutes de grade 1 dans la classification de Dindo : pour Ajust®, infections urinaires 1 cas, 2 pour l'auto-sondage, 3 urgenturies *de novo*. Pour MiniArc®, 2 cas d'urgenturie *de novo*. Aucune érosion n'était rapportée.

III. DISCUSSION

Les résultats des SIS sont très variables et hétérogènes. Ces mini-bandelettes sont toutes fabriquées en polypropylène de type 1 et évitent le passage cutané. Elles diffèrent par leur longueur, leur ergonomie, leur système d'insertion et par la technique de pose. La réduction du trajet intra-tissulaire et la seule force de friction de la bandelette pourraient être insuffisantes.

La seule SIS sans ancrage ayant été évaluée, et encore présente sur le marché, est la SIS Contasure Needleless® dont les résultats ne sont pas satisfaisants [40]. MiniArc®, ancrée mais non ajustable, reste la plus ancienne avec des résultats satisfaisants mais cette SIS a été retirée de la vente.

TFS®, fixée par deux ancres avec possibilité d'ajustement, bien que la plus ancienne, est peu utilisée. Solyx® est très similaire à MiniArc® avec des fixations par ancrage mais non ajustables. Les résultats actuels sont insuffisants pour pouvoir la recommander, et ce, d'autant que les résultats de MiniArc® étaient très hétérogènes. Ophira® est insérée par deux ancres et est légèrement adjustable. Les résultats à long terme semblent se dégrader [64]. Ajust® et Altis® ont une fixation par des ancres dont l'une est libre, permettant un ajustement très précis. L'efficacité d'Ajust® se situe entre 85 et 90 %. Les études comparatives avec des BSU classiques ne retrouvent pas de différences significatives de même que pour la non infériorité face à ces

bandelettes classiques [52-59]. Altis® est également efficace à plus de 85 % [66-68].

Sur sa méta-analyse publiée en 2014, Mostafa *et al.* [71] revisitaient la littérature, en prenant soin de proposer une version excluant le TVT-S. Sur les données de 2013, les auteurs, interprétant avec précaution les essais très hétérogènes, ne trouvaient pas de preuve montrant de différences significatives sur le taux de guérison rapporté par les patientes (RR = 0,94 ; 95 % IC = 0,88-1,00) ainsi que sur la guérison objective (RR (risk ratio) = 0,98 ; 95 % IC = 0,94-1,01), sur un suivi moyen de 18,6 mois même en séparant la voie trans-obturatrice classique de la voie rétropubienne.

Le taux d'infections urinaires, de difficultés de la miction postopératoire, le taux d'érosion vaginale, d'urgenturies *de novo* et/ou de dégradation des urgenturies pré-existantes n'étaient pas différents.

Les SIS avaient un score de la douleur postopératoire plus bas (WMD (*weighted means difference*) = -2,94 ; 95 % IC = -12,43 à -1,98 respectivement) et un retour aux activités normales et au travail plus précoce (WMD = -5,08 ; 95 % IC = -9,59 à -0,56 et WMD = -7,2 ; 95 % IC = -12,43 à -1,98 respectivement). De même, les SIS n'entraînaient pas une tendance plus grande à une nouvelle chirurgie de l'incontinence. Depuis cette mise au point de l'équipe de Mostafa, nous avons trouvé 15 essais randomisés (1 MiniArc® *versus* TVTr® [25], 5 MiniArc® *versus* Monarc® [27-31], 2 Contasure Needleless® *versus* Monarc® [39, 40], 2 Ajust® *versus* TVT-O® [52, 53], 1 Ajust® *versus* TOT® [57], 2 Ajust® *versus* Align® [57-59] et 2 Ophira® *versus* TOT® [64-65]. Aucune étude comparative ne concernait Solyx® et Altis®.

Les points positifs en faveur des SIS sont la diminution de la durée opératoire, des douleurs postopératoires précoces et la possibilité d'être implantées presque exclusivement sous anesthésie locale [15-19].

Que proposer en matière d'indications ?

• *Pour l'incontinence urinaire d'effort isolée n'ayant jamais été opérée*

Les mini-bandelettes ajustables peuvent être utilisées en première intention, chez des patientes vierges de toute chirurgie de l'incontinence urinaire.

• *Pour l'incontinence mixte*

Il est classique de dire que plus d'une patiente sur deux améliore ses urgenturies par la mise en place d'une BSU [72-74].

Il ne semble pas y avoir de différence entre SIS ajustable et BSU chez les patientes ayant une incontinence mixte [75].

Les SIS ajustables peuvent donc être proposées quand l'IUE est prédominante par rapport aux fuites par urgenturies.

• *Pour l'insuffisance sphinctérienne (IS)*

Plus que l'IS (pc < 20 cm d'eau ou VLPP < 60 cm d'eau), la mobilité urétrale paraît déterminante dans le résultat des BSU.

La bandelette MiniArc® a été étudiée dans l'insuffisance sphinctérienne (MUCP < 40 cm H_2O) [22]. À 3 mois, le taux de guérison objective était de 82,1 % pour ce groupe comparé au groupe MUCP ≥ 40 cm H_2O (p = 0,202). Aucune différence n'était, par ailleurs, retrouvée à 3 et 18,4 mois pour le taux de guérison subjective.

– Lorsque l'urètre est fixé, le taux d'échec doit faire orienter vers un autre type de prise en charge que les BSU.
– Lorsque l'urètre est mobile, il paraît préférable de s'orienter vers une voie rétropubienne classique.

• *Pour l'obésité*

Il existe une relation très nette entre l'importance de l'obésité et la prévalence et la sévérité de l'incontinence [13]. Cette relation concerne l'incontinence d'effort mais aussi l'incontinence par urgenturie. Ainsi, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 conduit à un risque relatif de 6 pour une incontinence urinaire mixte sévère [76].

L'étude de Hellberg [77] montre qu'au-delà d'un IMC à 35, le taux d'échec de pose de BSU chute à 52,1 % à la fois par échec de correction de l'incontinence urinaire d'effort et par urgenturies *de novo*. Parallèlement, la perte de poids a un effet positif sur la continence urinaire. Ainsi, une perte de 5 à 10 % du poids conduit à une réduction de 60 % du nombre de fuites [78].

En poolant 13 études, Weltz [79] montre que, respectivement, 76,4 % des non obèses et 74,7 % des obèses sont subjectivement guéries (p = 0,70) et 83,3 % *versus* 79,2 % sont objectivement guéries (p = 0,56), y compris 2 études avec SIS.

Aucune recommandation particulière sur le type de BSU n'est proposée dans la littérature. Deux études ont fait état du retentissement de l'Ajust® [48, 49]. Les auteurs retrouvaient une décroissance de l'efficacité concordante avec l'augmentation du poids. Pour les patientes en surpoids, on proposera soit une BSU rétropubienne (RP) soit une voie trans-obturatrice (TO) classique, selon les conditions anatomiques de la patiente.

• *Chez la femme âgée*

L'incontinence urinaire est un handicap fréquent chez la femme âgée. Elle concerne plus de 30 % des femmes de plus de 65 ans et est à l'origine d'une altération sévère de la qualité de vie. Il est classique de dire que plus d'une incontinence urinaire sur deux est mixte.

L'hyperactivité détrusorienne, l'hypocontractilité du muscle vésical et l'insuffisance sphinctérienne sont fréquemment observées chez la femme vieillissante.

On proposera la pose d'un TVT rétropubien s'il existe une IS et une SIS en cas de sphincter normal, en raison d'un risque de rétention plus important avec la voie RP.

• *Pour l'incontinence récidivée*

Quelle voie proposer ? Il n'existe aucun essai randomisé ayant comparé la voie RP à la voie TO pour la mise en place d'une seconde BSU après échec d'une première. Une condition primordiale est qu'il persiste une mobilité urétrale. La préférence ira à la voie rétropubienne, d'autant plus qu'il existera une insuffisance sphinctérienne. Il n'y a actuellement pas de place aux SIS dans cette indication comme Palma *et al.* le signalaient [61].

CONCLUSION

L'état actuel des connaissances fait que les mini-bandelettes n'ont pas une efficacité inférieure ni plus de complications que les bandelettes classiques trans-obturatrices, qu'il y a un bénéfice en matière de durée opératoire, de douleurs postopératoires et de retour à une vie normale. De plus, pratiquement toutes les patientes peuvent être opérées sous anesthésie locale en ambulatoire.

Une nouvelle revue de la Cochrane Database devrait modifier les conclusions de celle de 2014 [2].

Déclaration publique d'intérêt

Debodinance P. :
– consultant pour Boston Scientific et Coloplast ;
– investigateur pour Boston Scientific et Coloplast.

Demeyere M. et Tarouadada A. : aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1995;29:75-82.

[2] Nambiar A, Cody JD, Jeffery ST. Single-incision sling operations for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2014; 6:CD008709.

[3] Kuuva N, Nilsson CG. A nation wide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT) procedure. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:72-7.

[4] Hammad FT, Kennedy-Smith A, Robinson RG. Erosions and urinary retention following polypropylene synthetic sling: Austral asian survey. EurUrol 2005;47:641-6.

[5] Wang AC, *et al.* A histologic and immuno histo chemical analysis of defective vaginal healing after continence taping procedures: a prospective case- controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol 2004;19:1868-74.

[6] Tamussino K, *et al.* The Austrian tension-free vaginal tape registry. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001;12(Suppl. 2):S28-9.

[7] Hogewoning CR, Gietelink L, Pelger RC, Hogewoning CJ, Bekker MD, Elzevier HW. The introduction of mid-urethral slings: an evaluation of literature. Int Urogynecol J 2015; 26:229-34.

[8] Kennelly MJ, Moore R, Nguyen JN, Lukban J, Siegel S. Miniarc single-incision sling for treatment of stress urinary incontinence: 2- year clinical atcomes. Int Urogynecol J 2012;23(9): 1285-91.

[9] Jimenez Calvo J, Hualde Alfaro A, Cebrian Lostal JL, *et al.* Stress urinary incontinence surgery with MiniArc swing system: our experience. Actas Urol Esp 2010;34(4):372-7.

[10] Pickens RB, Klein FA, Mobley 3rd JD, White WM. Single incision mid-urethral sling for treatment of female stress urinary incontinence. Urology 2011;77(2):321-4.

[11] Oliveira R, Botelho F, Silva P, *et al.* Single-incision sling system as primary treatment of female stress urinary incontinence: prospective 12 months data from a single institution. BJU Int 2011;108(10):1616-21.

[12] Gauruder-Burmester A, Popken G. The MiniArc sling system in the treatment of female stress urinary incontinence. Int Braz J Urol 2009;35(3):334-41.

[13] Hogewoning CR, Ruhe IM, Bekker MD, *et al.* The MiniArc sling for female stress urinary incontinence: clinical results after 1-year follow-up. Int Urogynecol J 2012;23(5):589-95.

[14] De Ridder D, Berkers J, Deprest J, *et al.* Single incision mini- sling *versus* a transobutaror sling: a comparative study on MiniArc and Monarc slings. Int Urogynecol J 2010;21(7):773-8.

[15] Deole N, Kaufmann A, Arunkalaivanan A. Evaluation of safety and efficacy of single-incision mid-urethral short tape proce- dure (MiniArc tape) for stress urinary incontinence under local anaesthesia. Int Urogynecol J 2011;22(3):335-9.

[16 Debodinance P, Delporte P. Miniarc: prospective study and fol- low up at one year about 72 patients. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39(1):25-9.

[17] Moore RD, Mitchell GK, Miklos JR. Single-center retrospective study of the technique, safety, and 12-month efficacy of the MiniArc single-incision sling: a new minimally invasive procedure for treatment of female SUI. Surg Technol Int 2009;18:175-81.

[18] Sottner O, Halaska M, Maxova K, *et al.* New Single-Incision Sling System MiniArc in treatment of the female stress urinary incontinence. Ceska Gynekol 2010;75(2):101-4.

[19] Levi A, Nasra R B, Shachar I, Braun NM. Medium-term results of Mini-arc for urinary stress incontinence in ambulatory patients under local anesthesia. Int Braz J Urol 2016;42(6):1195-201.

[20] Jimenez-Calvo J, Montesino-Semper M, Hualde-Alfaro A, Torres-Varas L, Sotil-Arrieta A, Raigoso-Ortega O. Stress urinary incontinence with sling MiniArc: a 4-year results. Actas Urol Esp 2015;39(1):47-52.

[21] Lo TS, Pue LB, Tan YL, Long CY, Wu PY. Tension-releasing suture appendage on single-incision sling device: A novel approach to postoperative voiding dysfunctions. Taiwan J Obstet Gynecol 2016;55(4):519-24.

[22] Sun MJ, Sun R, Tseng SH. Is single incision midurethral sling effective in patients with low maximal urethral closure pressure? Taiwan J Obstet Gynecol 2016;55(1):20-5.

[23] Lizée D, Cornu J.-N, Peyrat L, Ciofu C, Beley S, Haab F. Mini-sling for management of stress urinary incontinencein women : a literature review. Prog Urol 2013;23:917-25.

[24] Basu M, Duckett J. Three-year results from a randomised trial of a retropubic mid-urethral sling *versus* the Miniarc single incision sling for stress urinary incontinence. Int Urogynecol J 2013;24(12):128-34.

[25] Palomba S, Oppedisano R, Falbo A, Torella M, Maiorana A, Materazzo C, *et al.*; SIMS Italian Group. Single-incision minislings *versus* retropubic tension-free vaginal tapes: a multicenter clinical trial. J Minim Invasive Gynecol 2014;21(2):303-10.

[26] Oliveira R, Botelho F, Silva P, *et al.* Exploratory study assessing efficacy and complications of TVT-O, TVT-Secur, and Mini-Arc: results at 12-month follow-up. Eur Urol 2011;59(6):940-4.

[27] Lee JK, Rosamilia A, Dwyer PL, Lim YN, Muller R. Randomized trial of a single incision *versus* an outside-in transobturator midurethral sling in women with stress urinary incontinence: 12 month results. Am J Obstet Gynecol 2015; 213:35.e1-9.

[28] Schellart RP, Rengerink KO, Van der Aa F, Lucot JP, Kimpe B, Dijkgraaf MG, Roovers JW. A randomised comparison of single-incision *versus* traditional transobturator midurethral sling in women with stress urinary incontinence: results of a 24-month follow-up. Int Urogynecol J 2015; 27:871-77.

[29] Lo TS,Tan YL, Wu PY, Cortes EF, Pue LB, Al-Kharabsheh A. Ultrasonography and clinical outcomes following surgical ant-incontinence procedures (Monarc vs Miniarc). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;182:91-7.

[30] Tieu AL, Hegde A, Castillo Pa, Davilla GW, Aguilar VC. Transobturator *versus* single incision slings: 1-year results of a randomized controlles trial. Int Urogynecol J 2017;28(3):461-7.

[31] Lee JK, Rosamilia A, Dwyer PL, Lim YN, Muller R. Randomized trial of a single incision *versus* outside-in transobturator midurethral sling in women with stress urinary incontinence: 12 months results. Am J Obstet Gynecol 2015; 213(1):35.e1-9.

[32] Djehdian LM, Araujio MP, Takano CC, Del-Roy CA, Sartori MG, Girao MJ, Castro RA. Transobturator sling compared with single-incision mini-sling for the treatment of stress urinary incontinence : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014;123(3):553-61.

[33]Petros PE, Richardson PA. Midurethral tissue fixation system (TFS) sling for cure of stress incontinence–3year results. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008;19(6):869-71.

[34]Sekiguchi Y, Kinjyo M, Inoue H, Sakata H, Kubota Y. Outpatient mid urethral tissue fixation system sling for urodynamic stress urinary incontinence: 1-year results. J Urol 2009;182(6): 2810-3.

[35] Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Aydogmus S, Keskin L, Dolen I. A prospective randomized controlled trial of the transobturator tape and tissue fixation mini-sling in patients with stress urinary incontinence: 5-year results. J Urol 2012; 188(1):194-9.

[36] Serels S, Douso M. Long term follow up of the Solyx single incision in the treatment of female stress urinary incontinence. Open Journal of Urology 2014;4:13-7.

[37] Han SB, Kim JC, Lee DH, Kim HS, Koh JS, Hur WS, Cho KJ. The effect of Valsalva leak point pressure on outcomes of the Needleless® system in female stress urinary incontinence. Urol J 2015;12(4):2251-5.

[38] Amat i Tardiu L, Martinez Franco E, Laïlla Vicens JM. Contasure-Needleless® compared with transobturator-TVT® for the treatment of stress urinary incontinence. Int Urogyn J 2011; 22:827-33.

[39] Martinez Franco E, Amat i Tardiu L. Contasure-Needleless® single incision sling compared with transobturator-TVT® for the treatment of stress urinary incontinence. Int Urogyn J 2015;26(2):213-8.

[40] Fernandez-Gonzalez S, Martinez Franco E, Lin Miao X, Amat Tardiu L. Contasure-Needleless® compared with Monarc® for the treatment of stress urinary incontinence. In Urogyneco J 2017;28(7):1077-84.

[41] Vandendriessche D, Engrand JB, Debodinance P. Ajust®: prospective study and 1-year follow-up - a series of 60 female patients. Prog Urol 2013;23:994-9.

[42] Cornu JN, Peyrat L, Skurnik A, Ciofu C, Lucente VR, Haab F. Ajust single incision transobturator sling procedure for stress urinary incontinence: results after 1-year follow-up. Int Urogynecol J 2012;23:1265-70.

[43] Abdel-Fattah M, Agur W, Abdel-All M, *et al.* Prospective multi- centre study of adjustable

single-incision mini-sling (Ajust((R))) in the management of stress urinary incontinence in women: 1-year follow-up study. BJU Int 2012;109(6):880-6.

[44] Naumann G, Hagemeier T, Zachmann S, *et al.* Long-term outcomes of the Ajust Adjustable Single-Incision Sling for the treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J 2013; 24(2):231-9.

[45] Meschia M, Barbacini P, Baccichet R, *et al.* Short-term outcomes with Ajust system : a new single incision sling for the treatment of stress urinary incontinence. Ini Urogyneco J. 2011;22(2): 177-82.

[46] Jiang T, Xia Z, Cheng D, *et al.* Short-term outcomes of adjustable single-incision sling (Ajust™) procedure for stress urinary incontinence: a prospective single-center study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;186:59-62.

[47] Natale F, Dati S, La Penna C, Rombola P, Cappello S, Piccione E. Single incision sling (Ajust™) for the treatment of female stress urinary incontinence: 2-year follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;182:48-52.

[48] Anding R, Schoen M, Kirschner-Hermanns, Fisang C, Müller SC, Latz S. Minimally invasive treatment of female stress urinary incontinence with the adjustable single incisionsling system Ajust® in an elderly and overweight population. Int Braz J Urol 2017; 43(2):280-8.

[49] Meschia M, Rossi G, Bertini S, Sommacal A, Foina S. Single incision mid-urethral slings: impact on outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(2):571-4.

[50] Lenz F, Doll S, Sohn C, Brocker KA. Single-incision mini-slings: obturator complex pull-out-force measurement. Gynecol Obstet Invest 2017;82(4):376-81.

[51] Lin AT, Wang SJ, Chen KK *et al. In vivo* tension sustainedby fascial sling in pubovaginal sling surgery for female stress urinary incontinence. J Urol 2005;173:894-7.

[52] Xin X, Song Y, Xia Z. A comparison between adjustable single-incision sling and tension-free vaginal tape-obturator in treating stress urinary incontinence. Arch Gynecol Obstet 2016;293:457-63.

[53] Masata J, Svabik K, Zvara K, Hubka P, Toman A, Martan A. Comparison of the efficacy of tension-free vaginal tape obturator (TVT-O) and single-incision tension-free vaginal tape (Ajust™) in the treatment of female stress urinary incontinence: a 1-year follow-up randomized trial. Int Urogynecol J 2016;27(10):1497-505.

[54] Grigoriadas C, Bakas P, Derpapas A, Creatsa M, Liapis A. Tension-free vaginal tape obturator *versus* Ajust adjustable single incision sling procedure in women with urodynamic stress urinary incontinence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(2):563-6.

[55] Mostafa A, Agur W, Abdel-All M,Guerrero K, Lim C, Allam M, Yousef M, N'Dow J, Abdel-Fattah M. Multicenter prospective randomized study of single-incision mini-sling vs tension-free vaginal tape-obturator in management of female stress urinary incontinence : a minimum of 1-year follow-up. Urology 2013;82:552-9.

[56] Farhat F, Svabik K, Hubka P, Martan A, Masata J. Ultrasound comparison of adjustable single-incision (Ajust) and transobturator tapes to assess post-operative fixation and function and clinical efficacy. Ceska Gynekol 2016;81(5):324-35.

[57]Schweitzer KJ, Milani AL, van Eijndhoven HW, Gietelink DA, Hallennsleben E, Cromheecke GJ, van der Vaart CH. Postoperative pain after adjustable single-incision or trans-obturator sling for incontinence: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2015;125:27-34.

[58] Chang CP, Chang WH, Hsu YM, Chen YJ, Wen KC, Chao KC, *et al.* Comparison of single-incision minisling (Ajust) and standard trans obturator midurethral sling (Align) in the management of female stress urinary incontinence: a 1-year follow-up. Taiwan J Obstet Gynecol 2015;54(6):726-30.

[59] Sabadell J, Palau-Gené M, Huguet E, Montero-Armengol A, Salicru S, Poza JL. Multicentre randomized trial of the Ajust® single-incision sling compared to Align® transobturator tape sling. Int Urogynecol J 2017;28(7):1041-7.

[60] Palma P, Riccetto C, Castro R, Altuna S, Herrmann V, Miyaoka R. Safety and Efficacy of the Ophira mini-sling system : One-year follow up from multicenter international clinical trial. Urotoday Int J 2011;4(3):art44.

[61] Palma P, Riccetto C, Bronzatto E, Castro R, Altuna S. What is the best indication for single-incision Ophira mini sling? Insights from a 2-year follow-up international multicentric study. Int Urogynecol J 2014;25(5):637-43.

[62] Texl J, Huser M, Belkov I, Jurakova M, Hudecek R, Janku P, *et al.* Efficacy of surgical treatment of stress urinary incontinence with mini-

invasive single incisio sling. Ceska Gynekol 2015;80(5):345-50.

[63] Yildiz G, Ceylan Y, Ucer O, Arslan D, Celik O, Gunlusoy B. Safety and efficacy of single-incision slig for female strss urinary incontinence: 3 year's results. Int Urogynecol J 2016;27(11):1667-71.

[64] Djehdian LM, Araujo MP, Takano CC, Del-Roy CA, Sartori MG, Girão MJ, Castro RA. Transobturator sling compared with single-incision mini-sling for the treatment of stress urinary incontinence : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014;123(3):553-61.

[65] Jurakova M, Huser M, Belkov I, Janku P, Hudecek R, Stourac P, *et al*. Prospective randomized comparison of the transobturator mid-urethral sling with the single-incision sling among women with stress urinary incontinence: 1-year follow-up study. Int Urogynecol J 2016;27:791-6.

[66] Dias J, Xambre L, Costa L, Costa P, Ferraz L. Short-term outcomes of Altis® single-incision sling procedure for stress urinary incontinence: a prospective single-center study. Int Urogynecol J 2014;25(8):1089-95.

[67] Kocjancic E, Tu LM, Erickson T, Gheiler E, Van Drie D. The safety and efficacy of a new adjustable single incision sling for female stress urinary incontinence. J Urol 2014;192(5):1477-82.

[68] Kocjancic E, Erickson T, Tu LM, Gheiler E, Van Drie D. Two-year outcomes for the Altis® adjustable single incision sling system for treatment of stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn 2017;36(6):1582-7.

[69] Martan A, Masata J, Svabik K, Halaska M, Zachoval R, Horcicka L, Krhut J. Evaluation of experience with MINIARC® and AJUST® system mini-sling anti-incontinence procedures, considering changes in the cure rate over time. Int Urogynecol J 2012;23(Suppl 2).

[70] Palomba S, Oppedisano R, Torella M, Falbo A, Maiorana A, Materazzo C, *et al*. A randomized controlled trial comparing three vaginal kits of single-incision mini-slings for stress urinary incontinence: surgical data. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;163:108-12.

[71] Mostafa A, Lim CP, Hopper L, Madhuvrata P, Abdel-Fattah M. Single-incision minislings *versus* standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. Eur Urol 2014;65(2):402-27.

[72] Kuuva N, Nilsson CG. Long-term results of the tension-free vaginal tape operation in an unselected group of 129 stress incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85:482-7.

[73] Duckett JR, Tamilselvi A. Effect of tension-free vaginal tape in women with a urodynamic diagnosis of idiopathic detrusor overactivity and stress incontinence. BJOG 2006;113:30-3.

[74] Laurikainen E, Kiilholma P. The tension-free vaginal tape procedure for female urinary incontinence without preoperative urodynamic evaluation. J Am Coll Surg 2003;196:579-83.

[75] Zhang P, Fan B, Zhang P, Han H, Xu Y, Wang B, Zhang X. Meta-analysis of female stress urinary incontinence treatments with adjustable single-incision mini-slings and transobturator tension-free vaginal tape surgeries. BMC Urol 2015;7:15:64.

[76] Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG 2003;110:247-54.

[77] Hellberg D, *et al*. The very obese woman and the very old woman: tension- free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007;18:423-9.

[78] Hellberg D, Holmgren C, Lanner L, Nilsson S. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. J Urol 2005;174:190-5.

[79] Welt V, Guldberg R, Lose G. Efficacy and perioperative safety of synthetic mid-urethral sings in obese women with stress urinary incontinence. Int Uro Gynecol J 2015;26:641-8.

Comment limiter les saignements dans la chirurgie du fibrome ?

O. Garbin
(Strasbourg)

Mots clés : myomectomie, hémorragie, prévention, ligatures des utérines, ocytocine, prostaglandines, vasopresseurs, ulipristal acétate, tourniquet

INTRODUCTION

La chirurgie des fibromes est une chirurgie potentiellement hémorragique. Le taux de transfusion dans les polymyomectomies par laparotomie est de l'ordre de 6,5 % [1]. Les pertes sanguines sont moins importantes lors des myomectomies sous cœlioscopie. Dans la thèse de A.J. Carin portant sur série continue de 267 myomectomies sous cœlioscopie réalisée au CHU de Strasbourg, le taux de transfusion était de 2,6 %, les pertes sanguines peropératoires de 465 ml (50-1 500) et le delta de l'hémoglobine pré et postopératoire de -2 g/100 ml (-2,8 à -7,9). En chirurgie hystéroscopique, si les complications hémorragiques sont rares (elles surviennent le plus souvent dans le cadre d'une

Centre médico-chirurgical obstétrique (CMCO) - Pôle de gynécologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg - 19 rue Louis Pasteur - 67300 Schiltigheim

Correspondance : olivier.garbin@chru-strasbourg.fr

perforation), le saignement est synonyme d'altération de la qualité de la vision et peut compromettre la bonne réalisation du geste.

De nombreux moyens, médicamenteux ou chirurgicaux, ont été décrits pour limiter les saignements au cours des myomectomies :

– en préopératoire : les analogues de la LH-RH, l'ulipristal acétate ;
– en peropératoire : l'embolisation des artères utérines, des agents médicamenteux (le misoprostol, l'acide traxénamique, les agents vasopresseurs, l'acide ascorbique, l'ocytocine) et des techniques chirurgicales avec les « tourniquets », les ligatures des artères utérines, l'utilisation d'agent coagulant, le type de suture, l'utilisation de lasso.

I. EN PRÉOPÉRATOIRE

L'évaluation préopératoire du capital globulaire et martial est fondamentale et toute notion de ménorragies doit conduire à la réalisation d'une numération de formule sanguine (NFS) et d'un dosage de la ferritinémie. En cas d'anémie par carence martiale, une supplémentation est indiquée. C'est dans ces cas que la prescription d'ulipristal acétate ou d'agoniste de la LH-RH est indiquée pour permettre à la patiente de reconstituer son capital globulaire.

I.a. La programmation de l'intervention

La phase du cycle n'influence pas l'importance des saignements peropératoires dans les myomectomies [2].

I.b. L'ulipristal acétate

Son effet sur le saignement peropératoire a été, pour l'instant, peu évalué. Une étude rétrospective ne retrouve pas de bénéfices sur les pertes sanguines [3]. Dans une étude rétrospective comparative plus récente, sa prescription 3 mois avant la chirurgie s'accompagne d'une réduction des pertes sanguines peropératoires, du delta d'hémoglobine, de la nécessité de transfusion [4].

I.c. Les analogues de la LH-RH

En chirurgie ouverte, leur prescription 3 mois avant la chirurgie permet d'améliorer l'hémoglobine et l'hématocrite et de diminuer les pertes sanguines lors de l'intervention [5]. Il semble en être de même pour les myomectomies cœlioscopiques dans une méta-analyse récente incluant 3 études et 168 patientes avec une réduction des pertes sanguines et du delta pré- et postopératoire de l'hémoglobine, sans augmentation du temps opératoire [6].

II. EN PEROPÉRATOIRE

II.a. Les traitements médicamenteux

II.a.1. L'acide ascorbique

Injecté en intraveineux lors de l'intervention, il pourrait diminuer les saignements. Deux essais ont été publiés, le premier comparatif non randomisé, le second randomisé. Leurs résultats sont discordants, avec un bénéfice pour le premier en laparotomie, l'absence de bénéfices pour le second sous cœlioscopie [7, 8].

II.a.2. Les prostaglandines

Elles pourraient diminuer l'importance des pertes sanguines. Dans une méta-analyse avec des effectifs limités, le misoprostol, placé en intravaginal une heure avant l'intervention, permettrait de réduire de manière significative mais limitée (-148,55 ml) les pertes sanguines et le delta d'hémoglobine (0,68 gr/dl) mais pas le taux de transfusion [9].

L'injection de PGF2-apha en intramyométrial (carboprost tromethamine, Hemabate®) permettrait de réduire les saignements en association avec l'ocytocine. Cette molécule, indiquée dans le traitement des hémorragies de la délivrance, n'est actuellement pas commercialisée en France [10].

II.a.3. L'injection d'agent vasoconstricteur

Elle est réalisée en intramyométrial avant l'hystérotomie. L'injection de vasoconstricteur est très communément utilisée à l'étranger et fait appel à la vasopressine, à l'épinéphrine associée à la buvicaïne, à l'ornipressine. Elle est efficace [11, 12] mais pas sans

danger, en particulier cardiovasculaire [13]. L'utilisation de ces molécules en intramyométrial est interdite en France.

II.a.4. L'acide traxénamique

Dans un essai comparatif randomisé de faible puissance en association avec l'ornipressine, l'acide traxénamique n'a pas démontré son intérêt [14]. Il n'en est pas de même dans un essai comparatif non randomisé où l'injection IV d'acide traxénamique réduit de manière significative les saignements [15].

II.a.5. L'ocytocine

Les effets de l'ocytocine sont discutés. Dans une étude française sur les myomectomies par laparotomie ou par voie vaginale, Agostini *et al.* ne retrouvaient pas de différence significative pour les pertes sanguines avec ou sans ocytocine délivrée avec une dose unique de 15 UI [16]. Des essais plus récents, avec une posologie et une administration différentes (40 mUI/min dès l'induction), retrouvent un bénéfice à la perfusion d'ocytocine [17, 18].

Cet effet bénéfique de l'ocytocine a été également mis en évidence pour les résections hystéroscopiques de myomes [19] et il est parfois intéressant, en cas de saignement gênant la vison, de pratiquer une injection intraveineuse directe et lente (IVDL) de 10 UI.

II.a.6. L'embolisation préopératoire des artères utérines

Dans un essai comparatif non randomisé, une équipe turque a mis en évidence un bénéfice avec une réduction significative des pertes sanguines et du taux de transfusion pour l'embolisation avant la réalisation d'une polymyomectomie par chirurgie ouverte [20].

Dans notre expérience sur les myomectomies cœlioscopiques, nous avons, dans 8 cas (3 %), réalisé une embolisation des artères utérines dans les deux jours précédant l'intervention chirurgicale sans bénéfice retrouvé. Nous avons totalement abandonné cette stratégie, lourde, coûteuse, peut-être même délétère.

II.b. Les traitements chirurgicaux

II.b.1. L'occlusion temporaire de l'artère utérine

Elle peut être temporaire ou permanente, effectuée par ligature ou par clip, toujours de manière bilatérale. Elle aurait un effet bénéfique sur les saignements peropératoires, mais aussi sur le taux de récidive, sans répercussion sur la fertilité. Cependant, son efficacité est discutée [21]

même si, dans un grand essai (n = 504) comparatif multicentrique chinois récent, l'occlusion des artères utérines durant une myomectomie cœlioscopique s'accompagne d'une réduction des pertes sanguines et du taux de transfusion [22]. Dans notre série, un clampage temporaire premier des artères utérines a été réalisé dans 37 cas (13,8 %) à la discrétion du chirurgien. Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre la mise en place de clips sur les artères utérines et les pertes sanguines peropératoires, le delta de l'hémoglobinémie, la survenue d'une complication postopératoire, le recours à une transfusion sanguine, le taux de laparoconversion et la durée d'hospitalisation. Seule la durée d'intervention a été retrouvée comme significativement allongée (+ 15 min), comme dans les autres séries.

Dans la technique standard, la mise en tension de l'artère ombilicale va permettre de repérer le tronc ombilico-utérin. Le péritoine postérieur du ligament large est incisé en regard de l'angle formé entre l'uretère et l'artère ombilicale. L'uretère reste plaquée sur le feuillet péritonéal et l'artère utérine va être trouvée contre lui, en externe. Elle est disséquée et un clip métallique de 5 mm est mis en place. Les mêmes manœuvres sont répétées de l'autre côté. En fin de procédure, les clips sont ôtés par traction douce. En cas de difficulté d'accès, un abord antérieur peut être effectué après ouverture du péritoine vésico-utérine et ouverture de la fosse paravésicale médiale en dedans de l'artère ombilicale.

II.b.2. L'utilisation d'une matrice coagulante

Elle est déposée sur les berges de l'hystérotomie et limiterait le saignement par son action procoagulante. Une matrice à base de gélatine-thrombine (Floseal®) s'est révélée efficace dans un essai randomisé portant sur 50 myomectomies abdominales (23.) D'autres matrices à base de fibrine (Tisseel®) ou de thrombine sont également commercialisées (Surgiflo®). Nous n'avons aucune expérience avec ces produits.

II.b.3. La rapidité de la suture

La rapidité de la fermeture de l'hystérotomie va conditionner les pertes sanguines. Cette rapidité est multifactorielle : nombre et longueur des hystérotomies, nombre de plans réalisés, profondeur des hystérotomies, expérience du chirurgien, en particulier dans la maîtrise des sutures en cœlioscopies. Dans une méta-analyse récente, l'utilisation de suture barbelée permet de réduire de manière significative le temps opératoire, celui de la fermeture de

l'hystérotomie, et permettrait de réduire ainsi les pertes sanguines et le delta d'hémoglobine [24].

II.b.4. Les tourniquets

Ils consistent à interrompre la circulation au niveau des artères utérines en passant au niveau de l'isthme une boucle, avec un matériel élastique (lac, sonde de Foley, etc.) et à serrer ce dernier. En théorie, le tourniquet doit être desserrer à intervalles réguliers (20-30 min) pour éviter ischémie et thrombose. Il s'agit d'une technique efficace à ventre ouvert. En cœlioscopie, elle est réalisable mais n'a pas été étudiée. Cette technique serait moins efficace que la vassopressine ou la ligature des utérines [25] mais plus que l'utilisation des analogues [26].

Notons ici que la technique du triple tourniquet avec la prise des ligaments suspenseurs de l'ovaire n'apporte pas de bénéfice au simple tourniquet péricervical [27].

II.b.5. La technique du lasso pour les myomes pédiculés

Elle consiste à inciser la séreuse et, après avoir énucléé le myome sur ses deux tiers, à appliquer un lasso (Endoloop® ou suture avec nœud de Roeder) autour du myome et à serrer la boucle pour finir l'énucléation et assurer l'hémostase en enserrant les vaisseaux de la pseudo-capsule [28].

CONCLUSION

Les myomectomies, par laparotomie ou sous cœlioscopie, sont des interventions potentiellement hémorragiques.

Les analogues prescrits en préopératoire diminuent de manière modeste mais significative les pertes opératoires. Les résultats concernant l'ulipristal acétate sont discordants.

L'utilisation de misprostol vaginal une heure avant l'intervention semble intéressante. En peropératoire, les injections intramyométriales d'agent vasopresseur sont les plus efficaces mais interdites en France. Les résultats de l'action de l'acide traxénamique et de l'acide ascorbique sont discordants. La technique du tourniquet a démontré son efficacité en chirurgie ouverte. En cœlioscopie, l'occlusion des artères utérines paraît intéressante. La rapidité dans l'exécution des sutures est essentielle.

Ces différentes méthodes peuvent probablement s'associer pour le bénéfice des patientes. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir l'efficacité des procédés récemment développés et définir les meilleures stratégies préventives.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Barakat EE, Bedaiwy MA, Zimberg S, Nutter B, Nosseir M, Falcone T.. Robotic-assisted laparoscopic and abdominal myomectomy: a comparison of surgical outcomes. Obstet Gynecol 2011;117:256-265.

[2] Kang JH, Kim WY, Lee KW, Kim KH, Song T. Timing for a Laparoscopic Myomectomy During the Menstrual Cycle. J Minim Invasive Gynecol 2015;22:1191-5.

[3] Luketic L, Shirreff L, Kives S, Liu G, El Sugy R, Leyland N, *et al.* Does Ulipristal Acetate Affect Surgical Experience at Laparoscopic Myomectomy? J Minim Invasive Gynecol 2017;24:797-802.

[4] Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;205:43-7.

[5] Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Preoperative GnRh analogue before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD000547.

[6] 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.

[7] Pourmatroud E, Hormozi L, Hemadi M, Golshahi R. Intravenous ascorbic acid (vitamin C) administration in myomectomy: a prospective, randomized, clinical trial. Arch Gynecol Obstet 2012;285:111-5.

[8] Lee B, Kim K, Cho HY, Yang EJ, Suh DH, No JH, *et al.* Effect of intravenous ascorbic acid infusion on blood loss during laparoscopic myomectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 199:187-91.

[9] Iavazzo C, Mamais I, Gkegkes ID. Use of misoprostol in myomectomy: a systematic review and meta-analysis. Arc Gynecol Obstet 2015; 292:1185-91.

[10] Zhang R, Shi H, Ren F, Yuan Z. Assessment of carboprost tromethamine for

reducing hemorrhage in laparoscopic intramural myomectomy. Exp Ther Med 2015;10:1171-4.

[11] Saha MM, Khushboo, Biswas SC, Alam H, Kamilya GS, Mukhopadhyay M, Mondal S. Assessment of Blood Loss in Abdominal Myomectomy by Intramyometrial Vasopressin Administration *versus* Conventional Tourniquet Application. J Clin Diagn Res 2016;10:QC10-3.

[12] Kathiresan AS, Brookfield KF, Quintero VH, Verma U. Vasopressin *versus* a combination of vasopressin and tourniquets: a comparison of blood loss in patients undergoing abdominal myomectomies. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011;51:79-83.

[13] Nassif J, Nahouli H, Khalil A, Mikhael E, Gharzeddine W, Ghaziri G. Epinephrine-Induced Takotsubo Cardiomyopathy During Laparoscopic Myomectomy: Case Report and Review of the Literature. J Minim Invasive Gynecol 2017;24(6): 1037-9.

[14] Ngichabe S, Obura T, Stones W. Intravenous tranexamic acid as an adjunct haemostat to ornipressin during open myomectomy. A randomized double blind placebo controlled trial. Surg Innov Res 2015;31:9-10.

[15] Essola L, Kouégnigan Rérambiah L, Obame R, Issembè H, Sima Zué A. Can venous iron and tranexamic acid reduce the transfusion need? Report on a non randomized, case control study. Transfus Clin Biol 2017;24(2):52-5.

[16] Agostini A, Ronda I, Franchi F, Bretelle F, Roger V, Cravello L, *et al*. Oxytocin during myomectomy: a randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;118:235-8.

[17] Atashkhoei S, Fakhari S, Pourfathi H, Bilehjani E, Garabaghi PM, Asiaei A. Effect of oxytocin infusion on reducing the blood loss during abdominal myomectomy: a double-blind randomised controlled trial. BJOG 2017;124:292-8.

[18] Wang CJ, Lee CL, Yuen LT, Kay N, Han CM, Soong YK. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss. J Minim Invasive Gynecol 2007;14:184-8.

[19] Shokeir T, El-lakkany N, Sadek E, El-shamy M, Abu Hashim H. An RCT: use of oxytocin drip during hysteroscopic endometrial resection and its effect on operative blood loss and glycine deficit. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18:489-93.

[20] Ustünsöz B, Uğurel MS, Bozlar U, Duru NK, Ustünsöz A. Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful? Diagn Interv Radiol 2007;13:210-2.

[21] Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce hemorrhage during myomectomy for fibroid. Cochrane Database Syst Rev 2014;15: CD005355.

[22] Yang W, Cheng Z, Yu J, Yang H, Liu Z, Ren Q, Xu L. Multicentre study to evaluate the clinical effects of laparoscopic uterine artery occlusion in combination with myomectomy to treat symptomatic uterine leiomyomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;204:9-15.

[23] Raga F, Sanz-Cortes M, Bonilla F, Casañ EM, Bonilla-Musoles F. Reducing blood loss at myomectomy with use of a gelatin-thrombin matrix hemostatic sealant and handling of gelatin-thrombin matrix in abdominal myomectomy. Fertil Steril 2009;92:356-60.

[24] Zhang Y, Ma D, Li X, Zhang Q. Role of Barbed Sutures in Repairing Uterine Wall Defects in Laparoscopic Myomectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:684-91.

[25] Hickmann LC, Kotlyar A, Shue S, Falcone T. Hemastatic techniques for myomectomy: an evidence based approach. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:497-504.

[26] Al-Shabibi N, Chapman L, Madari S, Papadimitriou A, Papalampros P, Magos A. Prospective randomised trial comparing gonadotrophin-releasing hormone analogues with triple tourniquets at open myomectomy. BJOG 2009;116:681-7.

[27] AI RA, Yapca OE, Gumusburun N. A Randomized Trial Comparing Triple *versus* Single Uterine Tourniquet in Open Myomectomy. Gynecol Obstet Invest 2017; *in press.*

[28] Zhao F, Jiao Y, Guo Z, Hou R, Wang M. Evaluation of loop ligation of larger myoma pseudocapsule cominated with vasopressin on laparoscopic myomectomy. Fertil Steril 2011;95: 762-6.

Apprentissage de l'hystérectomie cœlioscopique : technique de l'aller-retour dans les centres périphériques du Québec

P.Y. Laberge
(Québec, Canada)

Mots clés : hystérectomie, cœlioscopie, technicité, apprenant, expert

L'amélioration de la qualité de l'acte chirurgical est un défi constant, tout spécialement pour les gynécologues déjà en pratique, encore davantage s'ils œuvrent dans un milieu périphérique, loin des centres universitaires. La méthode d'enseignement de l'aller-retour est une manière très efficace d'aider l'apprenant à se familiariser avec la technique d'hystérectomie par cœlioscopie, que ce soit pour les gestes de base, pour se familiariser avec la nouvelle instrumentation (pinces à énergie avancée) ou encore avec un nouvel équipement (les sacs pour morcellation). Le but ultime étant d'améliorer la technicité de chaque milieu hospitalier, gage d'une meilleure qualité des soins à la population. La présentation consistera à expliquer ce qu'est la technicité, ce qu'est la méthode de l'aller-retour et comment cette dernière va améliorer la première.

CHU de Québec - Service de gynécologie-reproduction
2705 boulevard Laurier - R-00762 - Québec, Canada - G1V 4G2

* Correspondance : Philippe.laberge@crchul.ulaval.ca

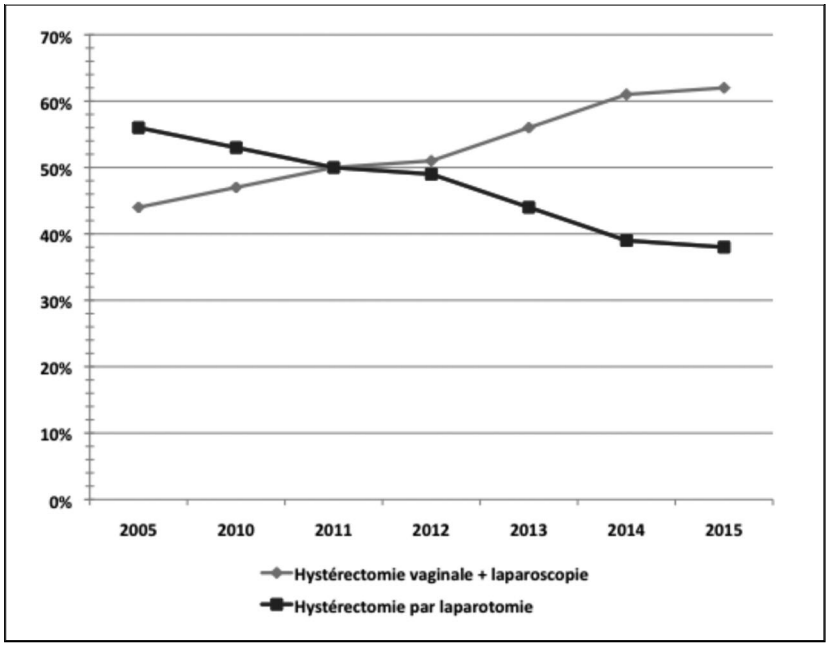
L'hystérectomie est la chirurgie gynécologique la plus fréquente au Canada, soit approximativement 45 000 cas par an, dont près de 10 000 au Québec en 2015 [1]. Selon les lignes directrices des sociétés savantes, qu'elles soient canadiennes, américaines ou européennes, la plupart de ces chirurgies devraient être effectuées par voie vaginale ou par cœlioscopie en raison des nombreux bénéfices pour nos patientes. On utilise l'indice de technicité pour permettre l'évaluation de la progression des départements hospitaliers à réduire leur taux d'hystérectomie abdominale totale [2]. Si l'hystérectomie par voie vaginale est la méthode la moins invasive, son usage peut être limité dans certaines circonstances cliniques, tel que l'endométriose, les gros fibromes, les adhérences ou encore une absence de prolapsus et, pour ces raisons, il y a encore, à ce jour, un trop grand nombre d'hystérectomies effectuées par laparotomie [3, 4].

$$\textbf{TECHNICITÉ} = \frac{\begin{array}{l}\text{hystérectomies vaginales} \\ + \text{ hystérectomies vaginales assistées par scopie} \\ + \text{ hystérectomies totales et sub-totales par scopie}\end{array}}{\text{Nombre total d'hystérectomies}}$$

Toutefois, les statistiques compilées au Québec démontrent que les progrès sont bien réels et que, maintenant, une majorité d'hystérectomies pour maladies bénignes sont effectuées de façon moins invasive, soit par voie vaginale, soit par voie vaginale assistée par laparoscopie, ou par laparoscopie tout simplement. La technicité du Québec s'améliore ! Depuis que l'Association des obstétriciens gynécologues du Québec (AOGQ), notre société savante, a introduit des codes d'actes spécifiques comme les suppléments de technique laparoscopique, « une reconnaissance financière », cela nous permet d'obtenir un portrait beaucoup plus précis et fiable de la situation au Québec. Ainsi, en 2005, nous avions un taux de technicité de 44 % et donc la majorité des hystérectomies pour maladies bénignes étaient effectuée par laparotomie. Ce constat était à peu près le même ailleurs : 41 % de technicité en Ontario et 41,7 % dans le réseau hospitalier de Vancouver en 2007 [4, 5]. Dans certains états américains, ce chiffre demeure sous les 40 %, encore à ce jour [6]. Au Québec, c'est en 2011 que nous avons collectivement réussi à faire basculer les chiffres en faveur de l'approche minimalement invasive. Depuis ce moment, chaque année, les gynécologues effectuent de plus en plus d'hystérectomies par cœlioscopie et de moins en moins de laparotomies, et la technicité en

2015 a atteint 62 %, une progression majeure depuis 10 ans, et souvent même en chirurgie ambulatoire [7] (Figure 1).

Figure 1 - Tendance de la technicité pour les hystérectomies au Québec



Ce qui est des plus intéressants, c'est que le nombre de chirurgies par voie vaginale ne diminue pas au Québec, contrairement à nos voisins américains pour qui l'hystérectomie par laparoscopie, plutôt que par voie vaginale, est réalisée parfois même avec la coûteuse approche robotique, pourtant mieux adaptée pour les longues interventions oncologiques [4].

Donc, au Québec, l'augmentation des hystérectomies par laparoscopie est directement responsable de la réduction des laparotomies et, en cela, c'est le bon message qui est envoyé à nos membres par les leaders en endoscopie, les hôpitaux universitaires et les sociétés savantes via leurs diverses plateformes d'enseignement chirurgical. D'ailleurs, à ce titre, il faut saluer la récente initiative de l'AOGQ, qui offre des ateliers de formation accrédités sur l'hystérectomie par cœlioscopie permettant à tous nos collègues,

novices ou initiés, de centre académique ou périphérique, de maîtriser un peu plus les nombreuses technicalités de cette approche minimalement invasive, de partager leurs expériences, d'apprendre par la vidéo et par des exercices pratiques des noeuds cœlioscopiques.

Toutefois, c'est la **technique de l'aller-retour** qui est la plus efficace pour enseigner les indications, la technique et les soins péri-opératoires de l'hystérectomie par cœlioscopie. Cette technique consiste à jumeler un apprenant et un expert. C'est le principe du compagnonnage ou *preceptorship*.

À l'aller, l'apprenant se déplace chez l'expert et le regarde s'exécuter dans son milieu. Il apprend l'organisation autour de l'intervention. Il discute du cas, de l'indication, de la pathologie, il découvre des « trucs et astuces », il voit comment l'instrumentation est utilisée, comment l'assistant est mis à contribution ; il apprécie les moments plus délicats de l'intervention et, enfin, il dresse une liste des instruments essentiels à la réalisation de l'hystérectomie par cœlioscopie.

Au retour, l'expert se déplace chez l'apprenant pour opérer avec lui ses propres patientes. L'expert s'assure de la bonne sélection des patientes à opérer par l'apprenant.

Il s'assure également que les instruments requis seront disponibles et convient d'une date pour la visite. Il faut prévoir 2 à 3 cas au maximum en une journée. L'expert vérifie que l'apprenant lui obtienne des autorisations temporaires pour opérer dans son milieu et s'assure d'avoir une couverture d'assurance. Enfin, l'expert, non seulement, enseigne mais, surtout, laisse l'apprenant opérer le plus possible : plus le cas sera facile, mieux ce sera. On ne commence pas à faire du vélo en pédalant sur le col du Tourmalet…

Rémunération de l'expert

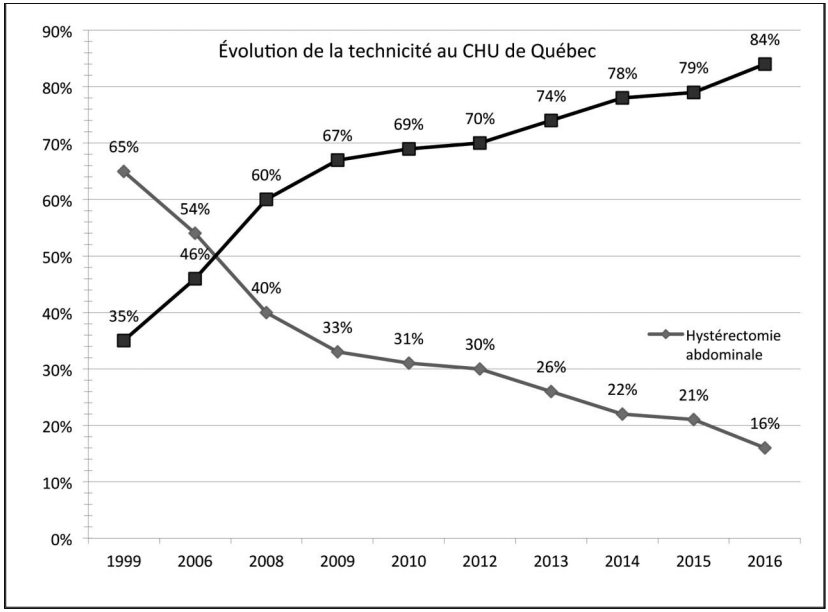
L'expert peut être rémunéré de diverses façons : par des fonds universitaires de rayonnement, par l'aide de l'industrie qui fournit les instruments ou grâce à des ententes de paiements via les sociétés savantes, ou des programmes gouvernementaux.

Validation de l'impact sur la pratique

L'impact sur la pratique, donc l'efficacité de cette approche, sera mesurée par l'évolution de l'indice de technicité du milieu de l'apprenant. Ainsi, au Québec, qui compte 68 hôpitaux publics (aucune chirurgie gynécologique majeure n'est effectuée dans le privé, selon la loi), 25 hôpitaux ont bénéficié de la technique de l'aller-retour depuis 2006. Et comme la Figure 1 le démontre, cette approche porte ses fruits.

La Figure 2 illustre le taux de technicité dans un milieu universitaire pour lequel il y a eu un recrutement de jeunes gynécologues ayant complété un programme de formation (*fellowship*) en chirugie gynécologique endoscopique avancée (*http://www.fmed.ulaval.ca/les-programmes-detudes/etudes-en-medecine/fellowships-formations-complementaires/fellowship-en-chirurgie-endoscopique-gynecologique-avancee/presentation*).

Figure 2 - Évolution de la technicité au CHU de Québec



En conclusion, l'utilisation de la technique de l'aller-retour pour l'enseignement de l'hystérectomie par cœlioscopie chez les gynécologues, déjà en pratique, est une technique efficace telle que validée au Québec depuis 2006. Grâce au calcul annuel de l'indice de technicité, comme marqueur de la qualité des soins chirurgicaux, cela permet à chaque département de suivre sa propre progression, au même titre que le suivi du taux de césarienne.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

L'auteur tient à remercier madame Marie-Ève Lefebvre, adjointe administrative à l'Association des obstétriciens gynécologues du Québec, pour son aide dans la collecte des données.

Bibliographie

[1] Source de données du Québec : Banque ADAM.

[2] Laberge PY, Singh SS. Surgical approach to hysterectomy: introducing the concept of technicity. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(11): 1050-3.

[3] Bernatchez-Laflamme SM, Bujold E, Roberge S, Laberge PY. Évolution de l'indice de technicité des hystérectomies au Québec. J Obstet Gynaecol Can 2013;35(2):144-8.

[4] Gale J, Cameron C, Chen I, Guo Y, Singh SS. Increasing Minimally Invasive Hysterectomy: A Canadian Academic Health Centre Experience. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(2):141-6.

[5] Chen I, Lisonkova S, Allaire C, Williams C, Yong P, Joseph KS. Routes of hysterectomy in women with benigh uterine disease in the Vancouver Coastal Health and Providence Health Care regions: a retrospective cohort analysis. CMAJ Open 2014;2(4):E273-80.

[6] Mehta A, Xu T, Hutfless S, Makary MA, Sinno AK, Tanner EJ 3rd, *et al.* Patient, surgeon and hospital disparities associated with benign hysterectomy approach and perioperative complications. Am J Obstet Gynecol 2017;216(5): 497.e1-10.

[7] Maheux-Lacroix S, Lemyre M, Couture V, Bernier G, Laberge PY. Feasibility and Safety of Outpatient total Laparoscopic Hysterectomy. JSLS 2015;19(1):e2014.00251.

Adénomyose : les limites du traitement chirurgical radical

H. Fernandez[1,2,3] *, G. Giraudet[4], P. Capmas[1,2,3],
R. Vanspranghels[4], A. Pinard[5], V. Villefranque[5]
(Le Kremlin-Bicêtre, Lille, Eaubonne)

Mots clés : kyste adénomyosique, métrectomie, hystéroscopie, adénomyome, adénomyose

INTRODUCTION

L'adénomyose est une pathologie utérine bénigne, définie par la présence d'îlots d'endomètre ectopiques au sein du myomètre. La fréquence est difficile à déterminer car classiquement estimée à partir de pièces d'hystérectomies, sans pour autant savoir si l'indication opératoire était une adénomyose ou si c'est une recherche systématique

1. CHU Bicêtre - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique
78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
2. Faculté de médecine Paris-Sud Saclay - 63 rue Gabriel Péri - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
3. CESP-INSERM U1018 Reproduction et développement de l'enfant
82 rue Gabriel Péri - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
4. CHU Lille - Service de gynécologie-obstétrique - 2 avenue Oscar Lambret - 59000 Lille
5. CH Eaubonne Montmorency Simone Veil - Service de gynécologie-obstétrique
14 rue de Saint-Prix - 95600 Eaubonne

* Correspondance : herve.fernandez@aphp.fr

au sein du myomètre qui a permis de déterminer le diagnostic. Ceci explique que cette fréquence peut varier en fonction des séries entre 20 et 80 %.

Actuellement, le diagnostic n'est plus systématiquement porté par l'examen histologique mais davantage évoqué en imagerie ou par échographie au mieux en 3D ou par IRM.

L'utilisation de l'échographie 3D est devenue la clé du diagnostic. Le volume utérin est acquis par une coupe coronale, la variation de volume des échelles de gris permet d'affiner la sémiologie échographique en plans sagittal et transversal. Les principaux signes échographiques retrouvés sont les anomalies de la zone de jonction, l'infiltration du myomètre, l'épaisseur de la zone de jonction, la perte de l'aspect triangulaire de la cavité et la vascularisation en peigne. On peut ainsi constater sur l'utérus une augmentation de taille souvent asymétrique entre la paroi antérieure et postérieure, un myomètre hétérogène strié, la présence de lacune intra-myométriale en rapport avec les kystes adénomyosiques, l'existence d'adénomyomes dont le diagnostic différentiel avec un fibrome est la pénétration de la vascularisation en intra-tumoral avec des vaisseaux réguliers, ce qui peut le différencier d'un sarcome. La présence d'au moins deux signes dans cette sémiologie échographique peut signer le diagnostic d'adénomyose (Figure 1) [1].

En IRM, les signes directs sont les spots hyper-intenses intra-myométriaux en T2, ± T1, les signes indirects sont l'épaississement de la zone de jonction endomètre-myomètre avec un seuil ≥ 12 mm et l'existence de zone focale hypo-dense mal limitée. Les séquences SWI peuvent favoriser la détection de l'hémosidérine. L'IRM est classiquement toujours faite en seconde intention en cas de doute de diagnostic ou de lésion associée (Figures 2 et 3) [2-4].

De ce fait, en raison des progrès des techniques d'imagerie, la fréquence du diagnostic augmente, en particulier chez les femmes jeunes, alors que classiquement l'adénomyose apparaissait comme une pathologie des femmes de 40 à 50 ans.

Il faut donc considérer que l'adénomyose nécessitant un traitement ne concerne que l'adénomyose cliniquement symptomatique représentée par la présence de ménorragies, de ménométrorragies, de dysménorrhées ou de douleurs pelviennes isolées ou associées entre elles.

La notion d'infertilité reste encore sujette à questionnement, est-ce un symptôme et y a-t-il un réel lien entre la présence à l'imagerie de lésions adénomyosiques et des difficultés de conception ?

Figure 1 - Poster

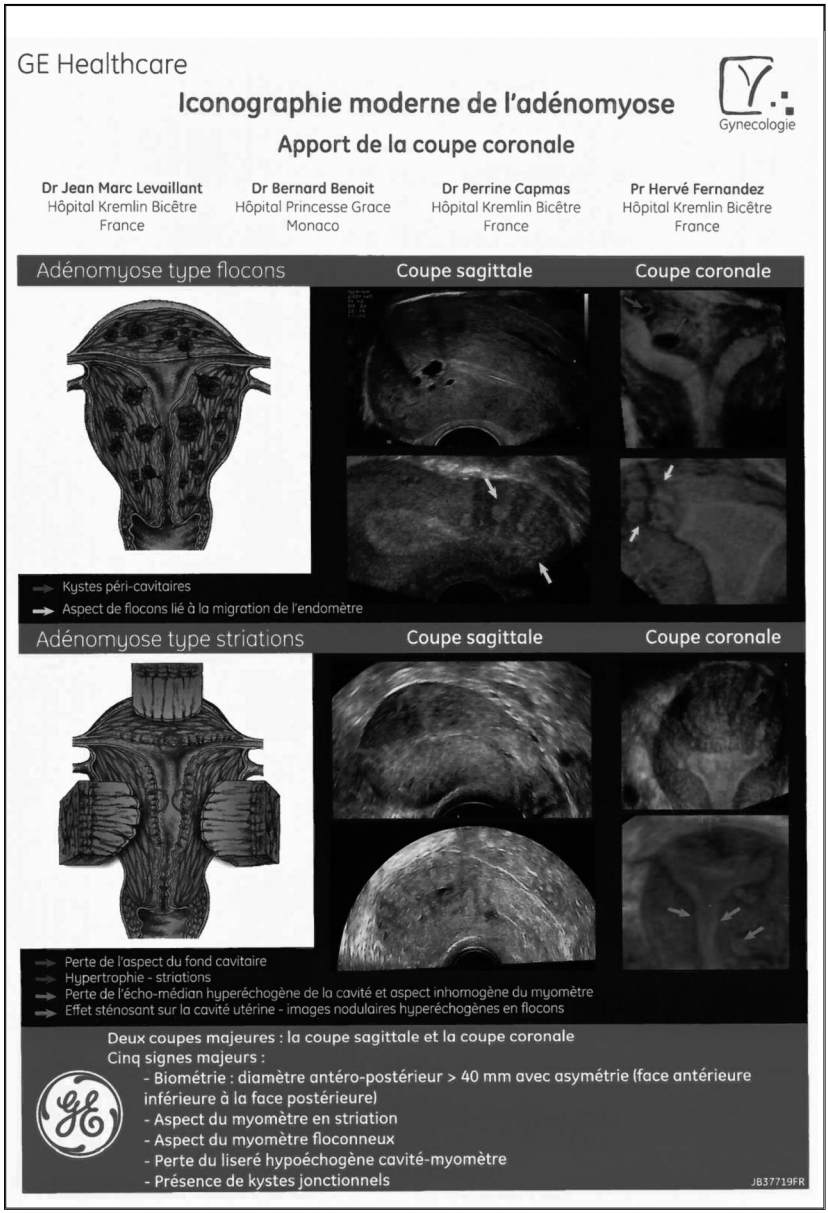


Figure 2 - Image IRM

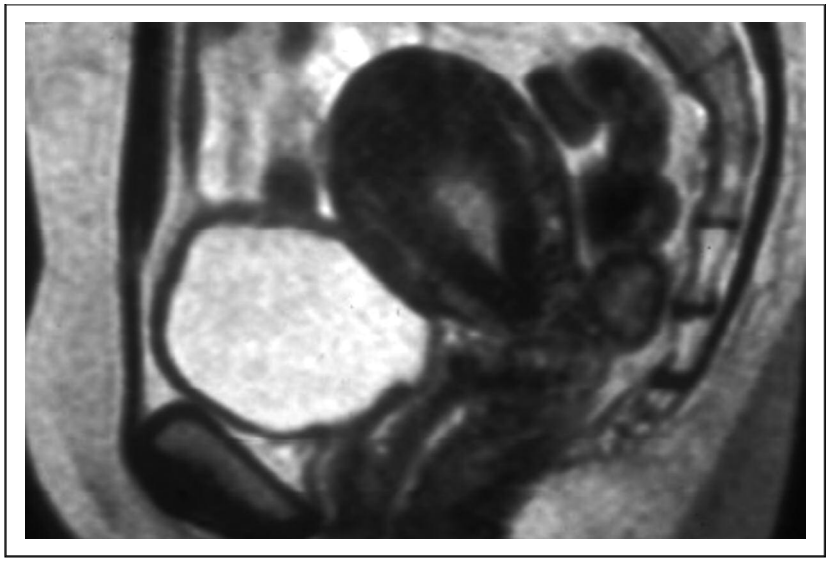


Figure 3 - Image IRM

Il est actuellement probable qu'il existe plusieurs formes étiopathogéniques de l'adénomyose, certaines dues à une infiltration d'endométriose pelvienne vers le corps utérin avec infiltration de la séreuse et du myomètre, et d'autres formes où l'adénomyose provient directement de l'endomètre s'infiltrant dans le myomètre [5]. Ces deux formes ne sont probablement pas associées, la première étant plus fréquemment rencontrée chez les femmes plus jeunes et, dans ce cas, peut être associée à une infertilité.

I. TRAITEMENTS

Le traitement de référence de l'adénomyose reste encore l'hystérectomie en dehors de tout désir de procréation [6]. Cependant, la première étape est toujours médicale, que la symptomatologie soit les saignements isolés ou associés à des douleurs, voire l'infertilité. Ainsi, la meilleure façon d'échapper à un traitement radical est d'éviter toute chirurgie.

Le système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) doit être le traitement de première intention et doit être préféré aux progestatifs par voie orale car son efficacité est plus grande et ses effets secondaires plus faibles, rendant l'observance thérapeutique de meilleure qualité [7].

Cependant, l'hormonodépendance des cellules endométriales ectopiques ne s'avère pas constante, expliquant tout ou partie de l'échec de certaines hormonothérapies. Le SIU-LNG modifie l'angiogenèse endométriale et la prolifération des cellules endométriales [8]. Les études à long terme montrent une réduction durable des saignements et des douleurs.

L'efficacité maximum est d'un an et décroit avec probablement un phénomène d'échappement au bout de trois ans [9].

Dans les très gros utérus avec une hystérométrie supérieure à 10 cm, il semble préférable avant l'insertion du SIU-LNG de proposer trois mois de traitement par agonistes afin de réduire le volume utérin et de poser ensuite le SIU-LNG [10]. Dans toutes les indications de ce traitement, il est souhaitable de remplacer le SIU-LNG au bout des 3 ans, même si les effets secondaires sont moindres qu'avec les progestatifs.

Au cours du traitement, des effets secondaires ont pu être constatés avec une augmentation du poids (29 %), la présence de kystes ovariens fonctionnels (22 %) et la persistance de douleurs pelviennes (13 %). Par ailleurs, un taux d'expulsion de 15 % a été rapporté [11, 12]. En cas

d'échec s'ouvrent les possibilités d'autres traitements, en particulier les agonistes de la GnRH sur une durée de 3 à 6 mois avec *add-back* thérapie pour limiter les effets secondaires. Ce traitement peut précéder la réalisation d'une assistance médicale à la procréation (AMP), mais il n'existe pas de recommandations ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM) au-delà de cette période de 3 à 6 mois dans l'adénomyose [13, 14].

II. LES MODULATEURS DES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONE (SPRM)

La mifépristone bloque sélectivement les récepteurs de la progestérone, cette molécule a été testée sur un modèle murin avec démonstration de la régression de la prolifération adénomyosique par inhibition de la prolifération cellulaire et stromale œstrogénodépendante [15].

Concernant l'acétate d'ulipristal, un essai thérapeutique 10 mg *versus* placebo est terminé (Fernandez *et al.*) et les résultats en attente de la rédaction de la présentation. Plusieurs présentations en congrès semblent montrer une efficacité aussi bien pour la régression des symptômes que pour faciliter l'obtention de grossesses spontanées ou en AMP.

III. LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Les alternatives au traitement chirurgical radical doivent être développées et en particulier en cas de désir de préservation de la fertilité. Ce dernier point représente un nouveau paradigme pour les médecins car les progrès en procréation assistée, en don de gamètes ou d'embryons, ont permis de reculer les possibilités de grossesses dans des tranches d'âges au-delà des possibilités habituelles de grossesses spontanées.

En cas d'adénomyome, on peut pratiquer une adénomyomectomie par voie hystéroscopique, cœlioscopique ou laparotomique en fonction de la localisation de l'adénomyome et de la dextérité du chirurgien. Si la résection d'adénomyome est peu différente de la

résection de fibrome, hormis le fait qu'il n'y a pas de plan de clivage et que sur un plan de technique opératoire il est utile de terminer sa résection par une vaporisation en électrochirurgie bipolaire du fond de l'adénomyome en raison de l'absence de plan de clivage, dans les autres localisations purement intra-myométriales, la discussion doit se faire entre cœlioscopie et laparotomie. La difficulté en cœlioscopie est liée également à l'absence de plan de clivage responsable de saignements diffus et d'une difficulté de reconstruction du mur utérin pouvant rendre cette voie plus difficile. Au moindre doute, il ne faut pas hésiter à faire une laparo-conversion si l'on pense que la qualité du mur utérin sera jugée supérieure.

En cas d'adénomyose diffuse résistante à toute thérapeutique médicale, la métrectomie de réduction dans le but de pratiquer une exérèse du tissu adénomyomateux est une alternative qui nécessite une laparotomie avec reconstruction de l'utérus en trois plans. Sur une série de 104 patientes, Osada montre une réduction significative des dysménorrhées et des ménorragies, et 50 % de grossesses évolutives chez des femmes souhaitant être enceintes avec grossesses menées à terme sans rupture utérine.

Dans les kystes adénomyosiques (Figures 4, 5 et 6), l'abord thérapeutique peut être considéré comme similaire à l'abord thérapeutique des adénomyomes. Dans les pures localisations intra-myométriales, on peut proposer une vaporisation du kyste par voie hystéroscopique sous contrôle échographique. Après remplissage de la vessie, on pose une sonde échographique par voie abdominale pour le guidage hystéroscopique. L'introduction de ciseaux opératoires type 7 French, puis de sondes bipolaires de type spiralées ou torsadées pour perforer le mur utérin et pénétrer dans le kyste est utilisée (Figure 7). Une fois le liquide clair brun libéré, l'électrode bipolaire va vaporiser la paroi du kyste de façon à créer une synéchie du kyste.

Gordts *et al.* [16] propose un nouveau dispositif appelé utéro-spirotome qui offre la possibilité, également par voie hystéroscopique, d'un abord direct et frontal vers le kyste. En cas de kyste situé dans le myomètre mais proche de la séreuse, un abord laparoscopique ou laparotomique peut être proposé. On pratique une installation de lidocaïne à 1 % avec adrénaline ou injection de vasopressine (1 ml, soit 20 unités diluées dans 40 ml de sérum) mais cette dernière injection est contre-indiquée en France. Le mur utérin est ensuite incisé à l'électrode monopolaire ou en électrochirurgie harmonique ou plasma énergie, jusqu'à atteindre la cavité et l'on retire, malgré l'absence de plan de clivage, l'intégralité du kyste. Le myomètre est ensuite suturé en 1, 2 ou 3 plans avec des sutures en mono-filaments sur la séreuse.

Figure 4 - Kyste adénomyosique

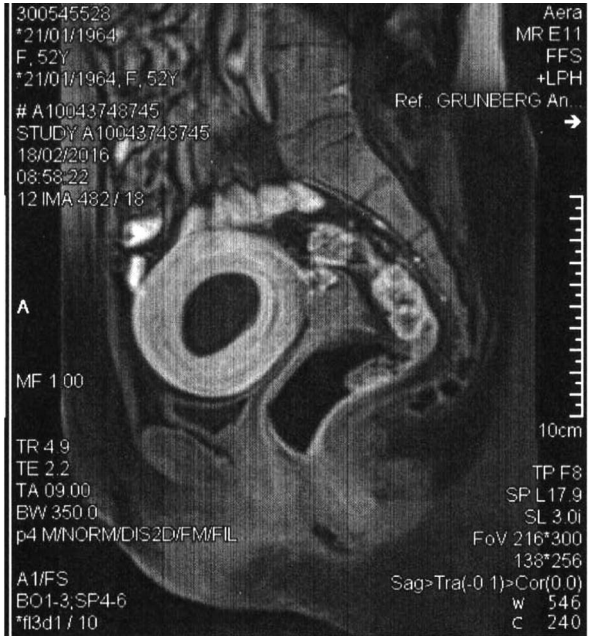


Figure 5 - Kyste adénomyosique en 2D-TVUS

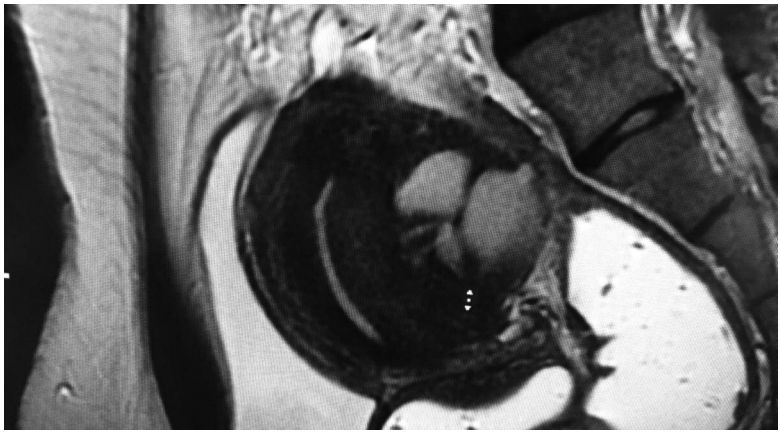


Figure 6 - Kyste adénomyosique en 3D-TVUS

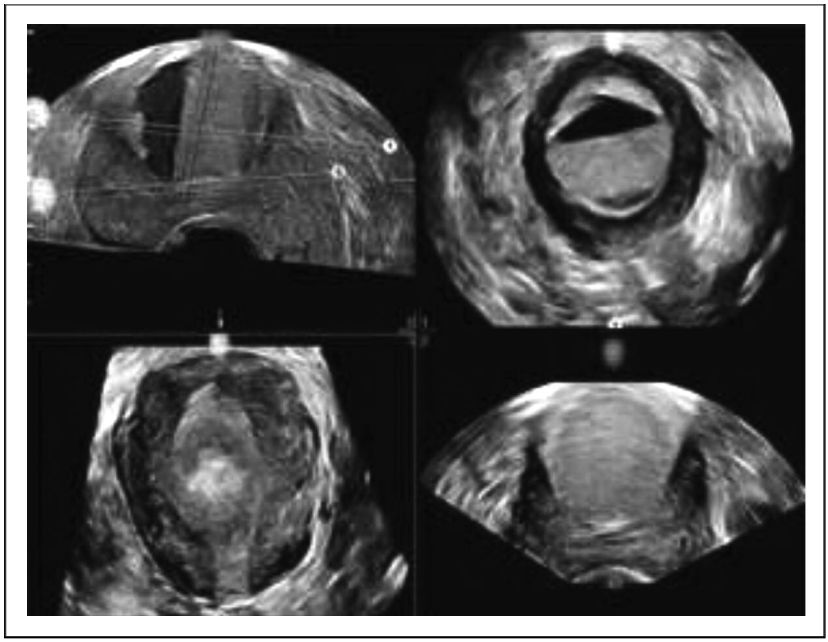
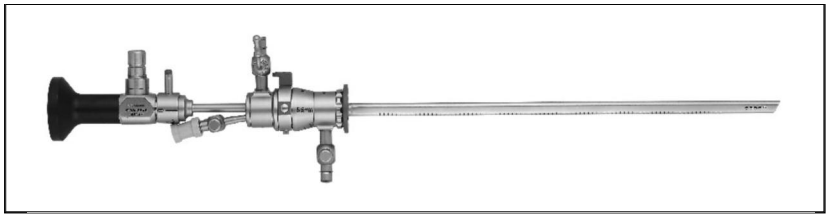


Figure 7 - EasyCare 5 mm avec instrumentation en 7 Fr



Que l'abord soit hystéroscopique, cœlioscopique ou laparotomique, toute chirurgie conservatrice impose la mise en place d'un produit anti-adhérentiel en fin de traitement chirurgical.

Chez les femmes présentant des ménorragies avec une adénomyose superficielle, soit jusqu'à 12 mm, et ne souhaitant pas conserver leurs possibilités de grossesses, on peut proposer un simple traitement de la cavité utérine.

Les techniques de première génération réalisées en hystéroscopie (résection à l'anse diathermique ou coagulation par la roller-ball) traitent l'endomètre dans toute son épaisseur et le myomètre sur 3 à 5 mm. L'efficacité de ces techniques est intégralement reliée à la compétence chirurgicale et à la minutie de la réalisation de la résection complète de l'endomètre, sans omettre les régions péri-ostiales et le fond utérin. L'utilisation d'un traitement préopératoire par agonistes ne modifie pas le résultat terminal.

Dans cette situation, on peut proposer la pose d'un SIU-LNG dans le même temps opératoire afin de renforcer l'efficacité thérapeutique.

Les techniques de deuxième génération réalisent une destruction thermique ou électrique (énergie bipolaire délivrée par radiofréquence) de l'endomètre. Ces techniques traitent de façon optimale toute la surface de l'utérus sans recourir à l'hystéroscopie opératoire, ce qui optimise les résultats, car ils ne dépendent pas de la dextérité du chirurgien, et limite le taux de complications. La profondeur de destruction est similaire à celle observée après résection plus roller-ball.

Dans les techniques de première ou de deuxième génération, la cavité utérine doit être inférieure à 10 cm.

L'efficacité de ces traitements conservateurs sur le saignement est estimée entre 80 et 90 %.

IV. PLACE DES ALTERNATIVES NON CHIRURGICALES

Avec l'embolisation des artères utérines, le but est de diminuer le volume du myomètre et l'épaisseur moyenne de la zone jonctionnelle et, ainsi, de réduire aussi bien les saignements que les dysménorrhées associées à l'adénomyose. L'indication de l'embolisation est au mieux précisée par l'aspect de l'utérus en IRM car l'existence d'un signal d'intensité en séquence T2 supérieure à 0,475 augmente les chances d'obtenir une nécrose complète [17].

La technique des ultrasons focalisés de haute fréquence est réalisée sous contrôle IRM ou échographique en utilisant l'effet thermique d'un faisceau d'ondes ultrasonores créant une destruction tissulaire. Les données sont cependant limitées dans cette indication [18].

CONCLUSION

Les progrès du diagnostic en imagerie de l'adénomyose vont devoir faire discuter les indications thérapeutiques. S'il est évident qu'en cas d'adénomyose asymptomatique il n'existe aucune indication d'un traitement qu'il soit médical ou chirurgical, dans les autres situations le traitement radical se doit d'être toujours de seconde intention et précédé par un traitement médical et/ou un traitement chirurgical conservateur dont l'indication est de plus en plus fréquemment indiquée chez des patientes souhaitant conserver, même tardivement, leurs possibilités de procréation.

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

Bibliographie

[1] Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37(4):471-9.

[2] Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod 2001;16(11):2427-33.

[3] Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19(6):505-12.

[4] Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. Fertil Steril 2001;76(3):588-94.

[5] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Arch Gynecol Obstet 2009;280(4):529-38

[6] Brun JL, Fenomanana S, Pelage L, Fernandez H. Adénomyose : Traitement. EMC - Gynécologie 2015;10(2):1-9 [Article 150-A-50].

[7] Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fertil Steril 1997;68(3):426-9.

[8] Maia Jr H, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of menstrual cycle and hormonal treatment on ki-67 and bcl-2 expression and adenomyosis. Gynecol Endocrinol 2005; 20(3):127-31.

[9] Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, *et al.* Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. Am J Obstet Gynecol 2008;198(4): 373.e1-7.

[10] 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(5):480-3.

[11] Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. Contraception 2012;86(5):458-63.

[12] Peng FS, Wu MY, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Insertion of the Mirena intrauterine system for treatment of adenomyosis-associated menorrhagia: a novel method. Taiwan J Obstet Gynecol 2010;49(2):160-4.

[13] Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. Gynecol Endocrinol 2013;29(12):1026-30.

[14] Zhou LM, Zheng J, Sun YT, Zhao YY, Xia AL. Study on leuprorelin acetate in treatment of uterine adenomyosis with infertility. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2013;48(5):334-7.

[15] Nagasawa H, Aoki M, Mori T, Yamamoto K, Inaba T, Mori J. Stimulation of mammary tumourigenesis and inhibition of uterine adenomyosis by suppressed progesterone effects in SHN mice. Anticancer Res 1989;9(4):827-32.

[16] Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. Gynecol Surg 2014;11(4):273-8.

[17] Jung DC, Kim MD, Oh YT, Won JY, Lee DY. Prediction of early response to uterine arterial embolisation of adenomyosis: value of T2 signal intensity ratio of adenomyosis. Eur Radiol 2012;22(9):2044-9.

[18] Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X, *et al.* Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. Eur J Radiol 2012;81(11):3624-30.

Gestion des abcès tubo-ovariens en 2017

P.E. Bouet[1] *, O. Graesslin[2], G. Legendre[1], L. Catala[1], P. Descamps[1], E. Raimond[2]
(Angers, Reims)

Mots clés : antibiothérapie, infection génitale haute, abcès tubo-ovarien, ponction, cœlioscopie

INTRODUCTION

Les abcès tubo-ovariens (ATO) regroupent les abcès de l'ovaire, les pyosalpinx, les ATO proprement dits et les collections abcédées du Douglas d'origine génitale.

Les ATO touchent le plus souvent des femmes jeunes en âge de procréer mais, depuis quelques années, le nombre de patientes de plus de 40 ans présentant ce type d'infection est en augmentation. Les ATO compliquent 10 à 35 % des infections génitales hautes (IGH) dont ils partagent les facteurs de risque [1, 2]. Les ATO représentent donc une

1. CHU d'Angers - Service de gynécologie-obstétrique - 4 rue Larrey - 49000 Angers
2. CHU de Reims - Service de gynécologie-obstétrique - 45 rue Cognac-Jay - 51100 Reims

* Correspondance : pierreemmanuel.bouet@chu-angers.fr

pathologie fréquente à l'origine de 100 000 hospitalisations annuelles aux États-Unis.

La contamination se fait quasi exclusivement par voie génitale ascendante. Les germes en cause sont soit sexuellement transmis, soit issus de la flore vaginale et des infections nosocomiales. Il s'agit souvent d'une infection polymicrobienne, dont les germes les plus fréquents sont les entérobactéries, les streptocoques, les germes aérobies et les bactéries responsables des infections sexuellement transmissibles.

Parmi les germes sexuellement transmissibles, on retrouve notamment le *Chlamydiae trachomatis* et le *Neisseria gonorrhae*, dont l'incidence est en augmentation constante dans les deux sexes depuis les années 2000. Les germes de la flore génitale commensale ne peuvent être incriminés que lorsqu'ils sont retrouvés dans les prélèvements bactériologiques de la partie supérieure de l'appareil génital.

Les modalités de prise en charge ont évolué au fil du temps, du fait des progrès de l'antibiothérapie, de la chirurgie et de l'imagerie. Nous aborderons dans un premier temps l'évaluation clinico-biologique et radiologique des ATO puis dans un second temps la prise en charge thérapeutique qui peut être proposée dans ce contexte.

I. EXAMEN CLINIQUE

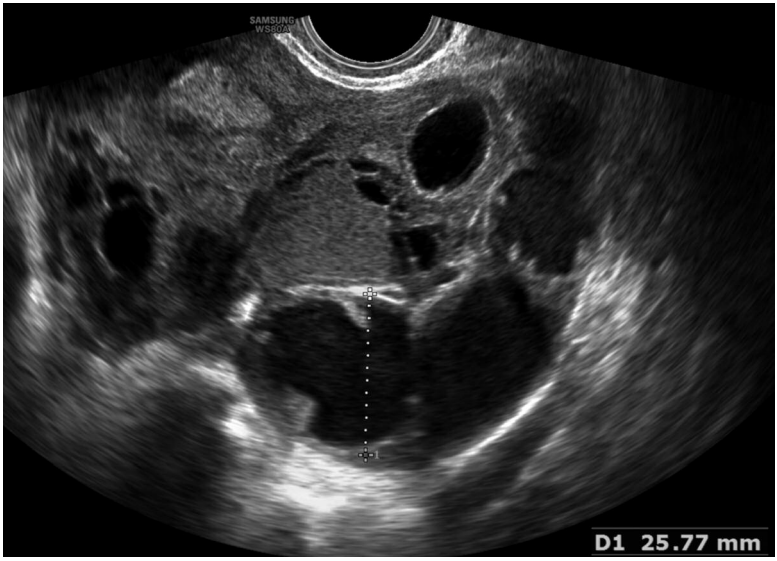
Un interrogatoire minutieux doit être réalisé afin de rechercher des facteurs de risque d'IGH tels que le jeune âge, des pratiques sexuelles à risque ou un antécédent d'infection sexuellement transmissible, mais également le mode de contraception ou un geste endo-utérin récent. Au spéculum, il existe souvent une cervicite, associée à des leucorrhées qui peuvent être masquées par des métrorragies.

Le toucher vaginal mettra souvent en évidence des douleurs à la mobilisation utérine ou annexielle ; un empâtement, voire une masse dans les culs-de-sac vaginaux, peut être accompagné de trouble du transit, notamment en cas d'abcès du Douglas. La présence de fièvre et une altération de l'état général sont possibles.

II. BILAN RADIOLOGIQUE

Une échographie pelvienne par voie endovaginale et abdominale doit être systématiquement réalisée, car elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence, en cas de pyosalpinx, une paroi tubaire épaissie (supérieure à 5 mm), des franges tubaires également épaissies, à l'origine du signe de la roue dentée en coupe transversale et des septa incomplets en coupe sagittale (Figure 1). L'ATO peut prendre l'aspect d'une franche masse latéro-utérine plus ou moins volumineuse, cloisonnée avec de fins échos dans son contenu [3]. Un épanchement liquidien dans le cul-de-sac de Douglas peut également être observé. L'examen clinique et la biologie ne permettent pas de différencier une IGH d'un ATO. Seule l'échographie permettra de faire la différence, cet examen ayant une bonne sensibilité (99 %) et une bonne spécificité (93 %) pour le diagnostic d'abcès annexiel [4, 5].

Figure 1 - Échographie pelvienne transvaginale : coupe sagittale d'un pyosalpinx de 26 mm de diamètre, septas incomplets



En cas de doute diagnostique à l'examen clinique, et après réalisation de l'échographie, un scanner abdomino-pelvien pourra être réalisé ; il peut révéler des signes d'ATO et éliminer les autres diagnostics différentiels que sont les infections d'origine digestive ou urinaire. Le pyosalpinx se caractérise par une image latéro-utérine de contenu dense, avec des niveaux hydroaériques, associée à un œdème pelvien (épaississement des ligaments utéro-sacrés, infiltration des fascias et de la graisse adjacente). Le scanner pourra également être utile pour le drainage percutané de la collection, lorsque celle-ci est difficilement accessible en échographie.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) pourra être discutée en dernier recours pour différencier un pyosalpinx d'un hématosalpinx ou d'un endométriome, grâce à des différences d'intensité de signal au niveau du fluide tubaire [3, 6]. Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à celles de l'échographie, en particulier grâce aux séquences de diffusion, mais son coût et sa disponibilité en font un examen de seconde intention réservé en cas de difficulté diagnostique.

III. BILAN BIOLOGIQUE

Un prélèvement vaginal sera réalisé afin de rechercher des leucocytes altérés à l'examen direct, mais également des trichomonas ou une vaginose. Il permettra également la recherche de *Chlamydiae trachomatis*, de *Neisseria gonorrhae* et de *Mycoplasma genitalium* par une technique d'amplification des acides nucléiques [3]. Le prélèvement endocervical permettra la recherche des germes standards, aéro- et anaérobies. Si la patiente est porteuse d'un dispositif intra-utérin, celui-sera retiré et les mêmes recherches microbiologiques seront effectuées [3].

Un bilan sérologique complet, à la recherche d'infections sexuellement transmissibles, doit être pratiqué (VIH, VHB) [3].

Une numération formule sanguine et un dosage de la protéine C réactive (CRP) doivent être réalisés systématiquement. Leur normalité n'exclut pas le diagnostic d'ATO, même si leur négativité est assez rare dans cette situation [3]. Cependant, le taux de CRP est souvent le reflet de la sévérité de l'infection.

En cas d'ATO dû à un germe sexuellement transmissible, un dépistage du (ou des) partenaire(s) sera réalisé et un traitement lui (leur) sera prescrit en fonction du germe en cause [3].

IV. TRAITEMENT

IV.a. Prise en charge médicale

Initialement, le traitement classique des pyosalpinx comprenait une hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale, mais avec l'avènement des antibiotiques à large spectre et les améliorations techniques, leur prise en charge a totalement évolué. En effet, les patientes présentant ce type de pathologies sont souvent jeunes, en âge de procréer, et le but du traitement est d'être le plus conservateur possible. La prise en charge d'un pyosalpinx combine à l'heure actuelle un traitement médical (antibiotique) et un drainage sous contrôle radiologique chaque fois que cela est possible.

Le traitement médical doit prendre en compte l'origine polymicrobienne fréquente de cette pathologie (anaérobies et autres germes). Il faudra donc initialement utiliser une polyantibiothérapie par voie intraveineuse et plusieurs schémas sont possibles. En première intention, on pourra proposer une bi-antibiothérapie par de l'ofloxacine 400 mg 2 fois par jour, associée à du métronidazole 500 mg 3 fois par jour, par voie intraveineuse initialement, puis un relais pourra être envisagé, en fonction de l'évolution clinique et biologique, pour une durée complète de 21 jours. En cas d'infection à gonocoque, de la ceftriaxone sera associée [3].

En cas de choc septique, de sepsis grave ou de patiente immunodéprimée, de la gentanicine peut être ajoutée à la dose de 3 à 8 mg par kilo et par jour, en une injection intraveineuse, sans dépasser 5 jours [3].

Une réévaluation de l'antibiothérapie doit être réalisée en fonction de la clinique et des résultats des examens microbiologiques, tout en conservant un traitement actif sur les germes anaérobies et sur le *Chlamydia trachomatis* [3].

IV.b. Ponction ± drainage sous contrôle échographique ou scanographique

Une antibiothérapie seule étant souvent inefficace dans la prise en charge des ATO, il est nécessaire de réaliser un drainage en cas de collection supérieure à 3 cm, car, en l'absence de celui-ci, le taux d'échec augmente (12 à 66 %), ainsi que les risques de complications graves [2, 3].

Le drainage doit être réalisé préférentiellement par voie transvaginale, 24 à 48 heures après le début des antibiotiques, afin d'éviter le risque de choc septique. La voie transvaginale est privilégiée du fait d'une facilité d'accès, de la nature peu invasive et de la rapidité du geste (< 15 minutes), de la possibilité de réaliser des ponctions itératives et de sa réalisation possible sous simple sédation. Dès le début des années 1990, l'utilisation de cette voie d'abord a été développée et de nombreuses études ont, depuis, démontré son efficacité [7, 8]. Il n'est pas indispensable de laisser un drain en place [3].

Le drainage par voie transvaginale se fait sous contrôle échographique permanent (sonde échographique endovaginale préalablement recouverte d'un protège-sonde stérile et d'un guide de ponction). L'aiguille utilisée a un diamètre de 14 ou 16 gauges. Le liquide ponctionné, en prélevant le maximum de liquide infecté, sera envoyé en analyse cytologique ou bactériologique [9]. En cas de pus épais, difficilement ponctionnable, certaines équipes effectuent l'injection de sérum physiologique stérile au niveau de l'ATO, afin de faciliter la ponction du liquide infecté [10]. Suite à la réalisation de ce drainage, couplé à une antibiothérapie, la température des patientes se normalise, en général, dans les 24-72 heures et la douleur disparaît sous 3 jours [9]. La revue de la littérature de Granberg *et al.*, publiée en 2009, retrouvait un taux de succès de cette prise en charge médicale associée à un drainage de plus de 92 % [11].

Une ponction peut aussi être réalisée sous contrôle scanographique en cas de difficulté d'accès au pyosalpinx par voie vaginale. Dans ces cas, la voie intrapiriforme doit être privilégiée pour éviter les risques hémorragiques qui sont plus fréquents lors de l'utilisation de la voie transpiriforme [3]. Il est aussi possible de réaliser la ponction-drainage d'un ATO sous contrôle échographique et par voie transabdominale en cas d'accès aisé et en l'absence d'interposition d'anses intestinales constatée au contrôle scanographique précédent le geste. L'équipe radiologique, en fonction de la localisation de l'abcès et des différents rapports anatomiques, décide alors du geste le moins invasif à réaliser (voie postérieure intrapiriforme ou voie antérieure transabdominale, sous scanner ou échographie).

Un avis radiologique peut donc être demandé par l'équipe gynécologique en cas de difficulté d'accès de l'ATO par voie transvaginale.

Pour certains auteurs, le drainage associé à la ponction permettrait une irrigation et une meilleure évacuation de l'abcès [12]. Pour d'autres, les drains sont plus difficiles à mettre en place, les procédures sont alors plus longues et plus douloureuses. Elles nécessitent 2 opérateurs et

seraient source de plus de complications à type de déplacements secondaires et de fistules [10].

L'instillation *in situ* d'antibiotique (clindamycine ou cefotaxime) est utilisée dans quelques équipes sans que de réels bénéfices puissent être démontrés [13].

IV.c. Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale des ATO est recommandée en première intention dans les formes graves que sont la rupture de pyosalpinx, la péritonite généralisée et le choc septique survenant chez 15 % des patientes [3, 14, 15].

En cas de traitement chirurgical, la voie cœlioscopique est à privilégier et le drainage (incision de la trompe et évacuation-drainage) est préférable au traitement radical par l'exérèse (salpingectomie ou annexectomie) dont les risques, en contexte inflammatoire et adhérentiel, ne sont pas négligeables (complications urinaires ou digestives). La chirurgie conservatrice avec adhésiolyse, exérèse des tissus nécrotiques, lavage et drainage, a des taux de succès élevés de 90 à 100 % avec peu de complications, mais peut se révéler techniquement difficile (adhérence, tissus inflammatoires saignant au contact, coque épaisse de l'ATO).

La cœlioscopie permet, par ailleurs, d'évaluer l'état tubaire et des prélèvements tubo-péritonéaux devront être réalisés [3].

Plusieurs voies d'abord sont possibles (colpotomie postérieure, laparotomie) mais la cœlioscopie permet un séjour plus court, avec moins de complications de paroi et une résolution de la fièvre plus rapide [3].

V. SURVEILLANCE ET ÉVOLUTION

Il n'est pas nécessaire de répéter les examens bactériologiques à distance d'un ATO, sauf en cas d'infection initiale à *Chlamydiae trachomatis* ou *Neisseria gonorrhae*, pour dépister d'éventuelles recontaminations à 3-6 mois. De même, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une échographie pelvienne à 3 mois en l'absence de symptômes tels que des douleurs ou une infertilité. En effet, cette échographie peut dépister des séquelles de pyosalpinx à titre

d'hydrosalpinx ou de pseudokystes péritonéaux pouvant faire évoquer, à tort, le diagnostic de récidive [3].

En l'absence d'infertilité, il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement une hystérosalpingographie après la prise en charge d'un pyosalpinx. Il en est de même de la cœlioscopie, qui ne se justifie qu'en cas d'infertilité ou de douleurs pelviennes chroniques [3].

La contraception orale, diminuant le risque d'infections sexuellement transmissibles, mérite d'être proposée en l'absence de contre-indication, en y associant l'utilisation de préservatifs comme moyen de prévention de ce type d'infections.

En cas de facteurs de risque d'infections sexuellement transmissibles, un bilan de recherche de celles-ci doit être réalisé avant la pose de tout dispositif intra-utérin [3]. Cependant, ce moyen de contraception n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent d'IGH, en particulier lorsqu'une grossesse est survenue après cet épisode, et en l'absence d'hydrosalpinx ou de facteurs de risque d'infections sexuellement transmissibles [3].

L'étude PEACH 2002 a permis de mieux appréhender l'évolution et le devenir des patientes prises en charge pour une IGH : 45 % des patientes ont été enceintes, 17 % ont présenté une infertilité, 29 % des douleurs pelviennes chroniques et 0,6 % une grossesse extra-utérine [16].

CONCLUSION

Les ATO sont des complications non exceptionnelles des IGH qu'il faut savoir rechercher cliniquement et radiologiquement. Leur traitement comporte une bi-antibiothérapie pour une durée totale de 3 semaines, associée à un drainage si possible par voie transvaginale. Le recours à la chirurgie est nécessaire en cas d'échec du traitement médical plus ou moins associé à une ponction-drainage ou de menace vitale. La guérison est habituellement la règle, mais elle peut s'accompagner de séquelles. La prévention des infections génitales reste essentielle.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Bibliographie

[1] Landers DV, Sweet RL. Current trends in the diagnosis and treatment of tubo-ovarian abcess. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1098-110.

[2] McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abcess. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1272-8.

[3] Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique. Les infections génitales hautes 2012.

[4] Wiesenfeld HC, Sweet RL. Progress in the management of tuboovarian abscesses. Clin Obstet Gynecol 1993;36:433-44.

[5] Taylor KJ, Wasson JF, De Graaff C, Rosenfield AT, Andriole VT. Accuracy of grey-scale ultrasound diagnosis of abdominal and pelvic abscesses in 220 patients. Lancet Lond Engl. 1978;1:83-4.

[6] Foti PV, Ognibene N, Spadola S, Caltabiano R, Farina R, Palmucci S. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. Insights Imaging 2016;7:311-27.

[7] Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R. Transvaginal ultrasound in the diagnosis and treatment of tubo-ovarian abscess. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:178-80.

[8] Corsi PJ, Johnson SC, Gonik B, Hendrix SL, McNeeley SG, Diamond MP. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of pelvic abscesses. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:216-21.

[9] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Ultrasonographically guided transvaginal aspiration of tuboovarian abscesses and pyosalpinges: An optional treatment for acute pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1501-3.

[10] Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: A study of 302 cases. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1323-30.

[11] Granberg S, Gjelland K, Ekerhovd E. The management of pelvic abscess. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:667-78.

[12] Varghese JC, O'Neill MJ, Gervais DA, Boland GW, Mueller PR. Transvaginal catheter drainage of tuboovarian abcess using the trocar method: technique and literature review. AJR Am J Roentgenol 2001;177:139-44.

[13] Goharkhay N, Verma U, Maggiorotto F. Comparison of CT or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abcess. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:65-9.

[14] Zeger W, Holt K. Gynecologic infections. Emerg Med Clin North Am 2003;21:631-48.

[15] Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. Emerg Med Clin North Am 2003;21:61-72.

[16] Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL, *et al*. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol 2002;186:929-37.

Gestion manuelle du dégagement et techniques pour contrôler le périnée

D. Riethmuller *, C. Toubin, R. Ramanah, N. Mottet
(Besançon)

Mots clés : périnée, protection, épisiotomie, manœuvre de Couder

INTRODUCTION

La préservation de l'intégrité du périnée au cours d'un accouchement par voie basse doit être un objectif prioritaire pour tous les professionnels de la naissance, et des mesures préventives doivent être mises en œuvre pour obtenir, autant que faire se peut, une minimisation des lésions périnéales, et idéalement un périnée intact.

Nous ne parlerons pas ici des mesures utilisables au cours de la grossesse (massages, limitation de la prise de poids, Epino®, etc.) mais nous nous limiterons à décrire la gestuelle applicable au moment du dégagement et les techniques utilisables dans le but de diminuer le taux et la gravité des lésions périnéales.

CHRU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz - Service de gynécologie-obstétrique
3 boulevard Fleming - 25030 Besançon

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

En effet, si la protection du sphincter de l'anus apparaît comme essentielle en raison des séquelles fonctionnelles invalidantes qui peuvent en découler, éviter des déchirures, qu'elles soient musculaires ou simplement muqueuses, devrait également faire partie de l'objectif de protection.

Nous allons lister une série de gestes et manœuvres pouvant ou non protéger le périnée.

I. L'ÉPISIOTOMIE

L'épisiotomie, même si elle ne peut être assimilée purement à une lésion périnéale, reste une périnéotomie avec des séquelles propres et des douleurs induites. L'épisiotomie ne protège pas des lésions obstétricales du sphincter de l'anus (LOSA), hormis dans des cas particuliers. Elle ne protège pas vraiment le périnée, au sens large du terme, puisque qu'elle coupe jusqu'au muscle les tissus qui devront tous être réparés chirurgicalement. Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2005 [1] ont signé, en France, la fin de la pratique dite libérale de l'épisiotomie, et proposaient à l'époque de passer en dessous du seuil de 30 % au niveau national.

Les résultats en pratique clinique de cette RPC se confirment d'ailleurs puisque le rapport de l'enquête nationale périnatale de 2016, qui vient d'être publiée, montre que le taux d'épisiotomie a encore fortement diminué dans notre pays, passant de 26 % à 20 % [2].

Clairement, l'épisiotomie ne « protège » ni ne « contrôle » le périnée [3]. Il reste, par contre, quelques indications de cette pratique.

II. *HANDS ON - HANDS OFF*

Aussi incroyable qu'il y paraisse, en particulier pour un obstétricien français, dans bon nombre de pays pourtant développés, la tête fœtale, lors de sa déflexion autour du point de pivot sous symphysaire et de l'infundibulisation périnéo-vulvaire, n'est pas contrôlée manuellement ! C'est ce que les Anglo-Saxons appellent le

« *hands off* ». Les pays nordiques et les Anglo-Saxons s'interrogent encore sur l'apport préventif de ce contrôle… [4].

Pour les auteurs français, et c'est ce qui est enseigné dans toutes les écoles de sages-femmes, il est nécessaire et primordial de contrôler manuellement, en le freinant, le dégagement céphalique. Ce contrôle et freinage doivent laisser le temps au stretching des muscles et des tissus périnéaux de limiter leur rupture.

C'est seulement à partir du début des années 2000 que les sages-femmes scandinaves ont proposé un contrôle manuel du périnée, en raison d'un taux très élevé de LOSA dans ces pays, la fameuse *Finnish intervention*… Elles ont donc réinventé l'eau chaude, en décrivant ce que les sages-femmes françaises ont toujours fait et ont constaté une diminution des déchirures du sphincter de l'anus [5]. Reste aux obstétriciens scandinaves à faire le même travail lorsque qu'ils font des accouchements instrumentaux…

III. *STRETCHING*

Le respect de la phase d'ampliation périnéale, que ce soit lors des expulsions spontanées ou lors des accouchements instrumentaux, est indispensable à la « capacité » de distension tissulaire avant le seuil de rupture.

Cette distension progressive est d'autant plus importante que la flexion céphalique est mauvaise, comme dans les variétés postérieures [6]. Afin de bien contrôler le périnée, il est important de reconnaître ces variétés postérieures qui se dégageront en occipito-sacrée, car le mécanisme même du dégagement, avec ses 2 points de pivots, est bien différent de celui d'une variété occipito-pubienne. Là encore, la gestuelle d'accompagnement est essentielle.

IV. COMPRESSES CHAUDES ET MASSAGES

Une revue de la Cochrane Database est en faveur de ces pratiques mais les niveaux de preuve des études restent très faibles [4].

V. VENTOUSE

La ventouse obstétricale est le seul instrument qui n'augmente pas le diamètre de la présentation et est également le seul permettant de fléchir la présentation en agissant sur le point de flexion, et donc d'amoindrir les diamètres céphaliques fœtaux.

La ventouse est également capable de gagner sur le périnée antérieur, en abaissant encore le point de pivot sous-symphysaire et donc de diminuer par là, la sollicitation du périnée postérieur.

L'autre avantage non négligeable de la ventouse est que c'est un instrument de rotation induite, ce qui permet, à la condition de bien fléchir la présentation céphalique, de faire tourner occiput en avant les variétés postérieures, et donc d'ainsi diminuer les diamètres fœtaux.

Une règle d'or pour la protection du périnée, en cas d'accouchement instrumental utilisant un autre instrument que la ventouse tel le forceps ou les spatules, est de ne jamais faire naître l'enfant coiffé de l'instrument. En effet, dès que le sous-occiput est calé sous la symphyse, il s'agit de démonter l'instrument car il augmente le diamètre céphalique et donc de « soulager » ainsi le périnée.

VI. LA MANŒUVRE DE COUDER

Les anciens disaient que « la tête fragilise et l'épaule postérieure déchire ». Comment peut-on éviter l'impact délétère de l'épaule postérieure sur le périnée postérieur ? C'est une vieille manœuvre qui a perdu de son utilisation qui, pourtant, en est capable : la manœuvre de Couder, qui consiste à abaisser manuellement le membre supérieur antérieur après le dégagement de la tête et le mouvement de restitution.

Cette manœuvre permet en effet de diminuer de 3 cm le diamètre des épaules, en passant d'un diamètre bi-acromial à un diamètre acromio-thoracique, ce qui permet une moindre sollicitation du périnée postérieur.

Une étude française de 2017, comparative de type exposé-non exposé, inclut 101 manœuvres de Couder *versus* 98 témoins. Aucune épisiotomie n'a été pratiquée dans cette étude sur des primipares à terme.

Les résultats ont montré, avec la manœuvre de Couder, une diminution des lésions périnéales du 2e degré d'un facteur supérieur à 3, sans augmentation des autres lésions et avec un taux d'échec de 2,8 % [7].

Il nous apparaît nécessaire que les acteurs de la salle de naissance se réapproprient cette manœuvre et l'utilisent largement.

VII. DÉGAGEMENT DE L'ÉPAULE POSTÉRIEURE

Le positionnement des mains sur le pôle céphalique au moment du dégagement de l'épaule postérieure est primordial pour laisser une libre vision sur le périnée postérieur. Cette parfaite visualisation permet de prendre le temps nécessaire pour cette phase presque finale du dégagement et en limiter l'impact délétère.

CONCLUSION

Il nous semble indispensable de bien connaître tous ces gestes et techniques et d'en faire bon usage pour le bon contrôle du périnée lors de la phase de dégagement. Ils doivent être enseignés aux plus jeunes par l'intermédiaire d'ateliers sur mannequins et d'enseignement vidéo d'abord, puis par compagnonnage.

Déclaration publique d'intérêt
Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

Bibliographie

[1] Riethmuller D, Courtois L, Maillet R. L'épisiotomie - Pratique libérale *versus* restrictive de l'épisiotomie : existe-t-il des indications obstétricales spécifiques de l'épisiotomie ? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35(1 Suppl):1S32-39.

[2] Enquête Nationale Périnatale 2016 : *drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf*

[3] Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective *versus* routine use of episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD000081.

[4] Aasheim V, Nilsen ABV, Reinar LM, Lukasse M. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD006672.

[5] Poulsen MØ, Madsen ML, Skriver-Møller AC, Overgaard C. Does the Finnish intervention prevent obstetric anal sphincter injuries? A systematic review of the literature. BMJ Open 2015;5(9):e008346.

[6] Parente MP, Natal Jorge RM, Mascarenhas T, Fernandes AA, Silva-Filho AL. Computational modeling approach to study the effects of fetal head flexion during vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2010;203(3):217.

[7] Mottet N, Bonneaud M, Eckman-Lacroix A, Ramanah R, Riethmuller D. Active delivery of the anterior arm and incidence of second-degree perineal tears: a clinical practice evaluation. BMC Pregnancy Childbirth 2017;17(1):141.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Septième partie

Gynerisq

C N G O F

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Analyse et interprétation du rythme cardiaque fœtal (RCF) au sein d'un partogramme informatisé : aide à la communication et à la décision

S. Favrin[1]*, J. Marty[2]
(Toulouse)

Mots clés : tracé du rythme cardiaque fœtal, accouchement, partogramme informatisé, MedyCS, gestion des risques

INTRODUCTION

La surveillance continue du rythme cardiaque fœtal (RCF) est recommandée en France durant la phase active du travail [1, 2]. Son enregistrement est considéré, avec le partogramme, comme la « boîte noire » de la surveillance de l'accouchement et le principal support de l'expertise médico-légale [3]. Il s'agit donc d'un sujet majeur pour les professionnels et pour Gynerisq. L'interprétation des tracés de RCF reste, par ailleurs, complexe et les « lecteurs-experts » ne sont totalement d'accord entre eux que dans 20 à 30 % des cas [4-6].

1. Clinique de l'Union - Service de gynécologie-obstétrique
Boulevard de Ratalens - 31240 Saint-Jean
2. Gynerisq - 6 rue Pétrarque - 31000 Toulouse

* Correspondance : serge.favrin@gmail.com

L'informatisation des dossiers obstétricaux donne l'occasion aux soignants d'utiliser les ressources de logique informatique pour sécuriser et tracer la surveillance du RCF. Le « logiciel métier » MedyCS [7], à la différence des logiciels d'établissements, rend possible un tel processus par une saisie structurée des informations utilisant des questionnaires paramétrables. Nous ne décrivons pas, ici, une analyse informatisée du RCF comme celle mise au point à l'université d'Oxford [8], mais une intégration de la lecture et de l'interprétation du RCF dans un partogramme numérique. Le but est une amélioration de la gestion des risques d'asphyxie périnatale en prévenant les défaillances de connaissance et d'attention par une *check-list* dynamique qui impose les bonnes questions et conclue toujours logiquement.

I. CONTEXTE

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a publié, en 2007, des recommandations concernant la surveillance fœtale pendant le travail incluant l'utilisation du RCF [1]. Un effort international a également été fait pour simplifier et unifier la sémiologie dans ce domaine avec deux intérêts [9, 10] :

– définir un langage commun ;
– hiérarchiser le niveau de risque des anomalies, dans le but de pouvoir soustraire le fœtus à un risque d'asphyxie authentifié tout en diminuant les interventions « abusives », en toute sécurité médico-légale.

D'un point de vue pratique, l'étude de 158 déclarations, portant sur une « extraction fœtale en urgence pour anomalies du RCF à risque d'acidose » faite par Gynerisq en 2013, ne retrouve une interprétation des tracés de RCF en fonction des dernières recommandations que dans 18 % des cas [11]. Conscient de la difficulté d'utilisation en salle de naissance de la classification de 2007, le CNGOF a publié en 2013 une version simplifiée, plus opérationnelle [12]. Elle représente une aide certaine pour les soignants mais le nombre d'informations à mémoriser reste encore important [13].

Dans ce contexte, l'idée d'intégrer, dans un partogramme informatisé, une analyse purement descriptive du tracé du RCF, débouchant sur une interprétation automatique, nous a semblé pertinente.

II. ÉLABORATION DU QUESTIONNAIRE POUR L'ANALYSE ET L'INTERPRÉTATION DU RCF

Elle a nécessité de traduire dans un processus logique strict le tableau avec codes couleurs du CNGOF, dont nous avons repris la modélisation en quatre niveaux de risque d'acidose [12] :

- R 0 Vert : absence de risque pour les tracés normaux ou quasi-normaux ne justifiant qu'une simple surveillance ;
- R + Jaune : risque d'acidose justifiant la recherche d'une anomalie à corriger ;
- R ++ Orange : risque important justifiant l'organisation de la terminaison dès que possible ;
- R +++ Rouge : risque majeur justifiant une extraction immédiate.

Dans les cas rares, mais encore persistants, de difficultés d'application pratique par manque de clarté, nous nous sommes tournés également vers les recommandations internationales [14-17]. Nous avons ainsi construit un tableau aboutissant à des cellules qui renseignent chaque fois le risque (Tableau I). Une colonne reprend les anomalies élémentaires décrites avec le risque qui s'y rattache lorsqu'elles sont isolées. Les associations sont traitées suivant le tableau du CNGOF qui précise que l'association de deux anomalies « vertes » fait passer le tracé en « jaune » et que celle de deux anomalies « jaunes » le fait passer en « orange ». L'importance dans la littérature de la présence d'une variabilité modérée et/ou d'accélérations transitoires (AT) pour éliminer une acidose métabolique installée au moment de l'enregistrement alors que leur absence la rend possible [9, 15, 18, 19], nous a conduit à utiliser ce critère pour aggraver les tracés. Le questionnaire final (Tableau II) comprend au maximum neuf questions, chaque question ne s'activant qu'en fonction des réponses saisies aux questions précédentes.

La question n° 1 (« première analyse ») est systématiquement posée. Elle permet au lecteur de saisir l'existence :

- de ralentissements, en précisant d'emblée s'ils sont répétés ou épisodiques ;
- d'anomalies de la fréquence de base ou de la variabilité.

En cas de « tracé normal », « ininterprétable » ou « non fait » (interruption médicale de grossesse, par exemple), le questionnaire est terminé. Notons que l'informatisation permet de rappeler au lecteur, sous forme de « message texte » :

– la définition des anomalies ; ici, par exemple, celle du caractère répété ou épisodique des ralentissements ;
– l'inadéquation de certaines réponses ; ici, par exemple, le fait de cocher simultanément « tracé normal » et « anomalie ».

Tableau I - Préparation de la classification du CNGOF au paramètrage

LECTURE SUR TRACÉ DE 30 min				Anomalie isolée	Var. ≤ 5 et pas d'AT sur 30 min	Var. invisible et pas d'AT
RALENTISSEMENTS						
Répétés ≥ 1CU/2	Pente < 30 sec	1 des 3 _ 60				
		0 des 3 _ 60				
	Pente ≥ 30 sec	Retardés/CU				
		Synchrones/CU				
	Durée	≥ 2 mn				
Épisodiques < 1CU/2	Pente < 30 sec	1 des 3 _ 60				
		0 des 3 _ 60				
	Pente ≥ 30 sec	Décalés/CU				
		Synchrone/CU				
	Durée	> 3 mn				
		Entre 2 et 3 mn				
VARIABILITÉ lue sur fenêtre de 10 min						
	Entre 6 et 25					
	Minime ≤ 5	< 40 mn				
		Entre 40 et 60 mn				
		> 60 mn				
	Marquée >25	≥ 30 mn				
		< 30 mn				
FRÉQUENCE lue sur fenêtre de 10 min						
		Entre 110 et 160				
		< 110	≥ 100			
			≥ 90			
			< 90			
		> 160	≤ 180			
			>180			

Sec : seconde ; CU : contraction utérine

Rouge Jaune
Orange Vert

Tableau II - Questions d'analyse descriptive du tracé du RCF

<table>
<tr>
<td>Question n° 1 - Première analyse
▪ Ralentissements répétés
▪ Ralentissements épisodiques
▪ Anomalies de la fréquence
▪ Anomalies de la variabilité
▪ RCF normal
▪ RCF ininterprétable
▪ Pas de RCF</td>
<td>Question n° 6 - Anomalies fréquence
▪ Tachycardie > 180 bpm
▪ Tachycardie entre 160 et 180 bpm
▪ Bradycardie entre 110 et 100 bpm
▪ Bradycardie entre 100 et 90 bp
▪ Bradycardie < 90 bpm</td>
</tr>
<tr>
<td>Question n° 2 - Durée du ralentissement
▪ < 1 min
▪ Entre 1 et 2 min
▪ Entre 2 et 3 min
▪ Durée > 3 et < 10 min</td>
<td>Question n° 7 - Accélérations
▪ AT spontanées ou provoquées</td>
</tr>
<tr>
<td>Question n° 3 - Pente du ralentissement
▪ Pente initiale < 30 sec
▪ Pente initiale ≥ 30 sec</td>
<td>Question n° 8 - Anomalies variabilité
▪ Normale entre 5 et 25 bpm
▪ Variabilité invisible < 2 bpm
▪ Variabilité minime < 5 bpm
▪ Variabilité > 25 bpm plus de 30 min
▪ Tracé sinusoïdal</td>
</tr>
<tr>
<td>Question n° 4 - Amplitude du ralentissement
▪ Amplitude profondeur > 60 bpm
▪ Nadir au-dessous de 60</td>
<td rowspan="2">Question n° 9 - Durée variabilité minime
▪ Durée 10 à 30 min
▪ > 30 et < 60 min</td>
</tr>
<tr>
<td>Question n° 5 - Position ralentissement/CU
▪ Nadir ralentissement = Sommet CU
▪ Nadir ralentissement après sommet CU</td>
</tr>
</table>

CU : contraction utérine

La question n° 2 (« durée du ralentissement »), ne se pose que si la réponse précédente a été « ralentissements » répétés ou épisodiques. Elle permet de distinguer les ralentissements de plus de 2 minutes (ou prolongés qui seront suivant leur durée et leur répétition, verts, jaunes ou oranges) et ceux de moins de 2 minutes (qui peuvent alors être variables, précoces ou tardifs).

La question n° 3 (« pente du ralentissement ») ne se pose que si la réponse à la question précédente a été « durée inférieure à 1 minute » ou bien « entre 1 et 2 minutes ». Elle permet de distinguer les ralentissements variables qui ont une pente initiale inférieure à 30 secondes et les précoces ou tardifs qui ont une pente initiale de 30 secondes ou plus.

La question n° 4 (« amplitude du ralentissement ») ne se pose que si la réponse à la question précédente a été « pente initiale inférieure à 30 secondes » et permet, en précisant l'amplitude du ralentissement variable, de définir son caractère sévère ou non sévère. Il y a, ici, un choix à faire car la littérature n'est pas parfaitement claire. Les atypies, initialement décrites pour caractériser les ralentissements sévères [1] ne sont reprises ni dans les autres classifications, ni dans le tableau couleur du CNGOF. Outre la répétition, deux critères sont consensuels pour juger de la sévérité d'un ralentissement variable, d'une part, la durée supérieure à 60 secondes (déjà saisie dans la question n° 2) et, d'autre part, l'amplitude du ralentissement étudiée par la profondeur et la position du nadir du ralentissement. Le texte des recommandations du CNGOG de 2007 [1] exige clairement l'association des deux critères pour définir la sévérité. La colonne de droite du tableau couleur de 2013 [12] est moins explicite sur ce point précis. Le NICE [16] retient un des deux critères (durée ou amplitude) mais introduit une notion de persistance des ralentissements. Nous avons donc, dans un souci sécuritaire défini comme sévères, des ralentissements variables répétés ayant une durée de plus de 60 secondes ou une grande amplitude (profondeur de plus de 60 bpm ou nadir au-dessous de la ligne des 60). Ceci est bien entendu à discuter et le logiciel MedyCS permet aux équipes, dans ces cas « discutables », de choisir leurs propres critères.

La question n° 5 (« position du ralentissement par rapport à la contraction utérine ») ne se pose que si la réponse à la question n° 3 a été « pente initiale ≥ 30 secondes ». La position du nadir du ralentissement par rapport au sommet de la contraction utérine permet alors de distinguer les ralentissements précoces (toujours verts) et tardifs (jaunes ou oranges suivant le caractère épisodique ou répété).

La question n° 6 (« anomalies de la fréquence de base ») ne se pose que si l'item « anomalies de la fréquence » a été saisie à la question n° 1. Elle permet de décrire les différents types de tachycardie et de bradycardie avec les couleurs qui s'y rattachent. Notons, ici, que la bradycardie brutale inférieure à 90 bpm est classée en rouge dans le texte des recommandations de 2007 [1], ce que nous avons conservé, et en orange dans le tableau de 2013 [12].

La question n° 7 (« accélérations ») concerne la présence d'accélérations transitoires spontanées ou provoquées (pression digitale sur la tête fœtale [20]). Le caractère rassurant de la présence des ces AT, déjà souligné dans le texte des recommandations de 2007, a été

largement confirmé par les recommandations internationales suivantes. Pour le NICE [16], leur présence peut dispenser de la réalisation d'un pH sur le scalp. L'analyse de la présence ou de la perte des AT nous a semblé suffisamment importante pour que la question soit systématiquement posée.

La question n° 8 (« variabilité ») ne se pose que si la réponse à l'item « anomalies de la variabilité » a été saisie à la question n° 1. Elle permet de préciser le type d'anomalie en sachant que le tracé ne sera jamais rouge en cas de variabilité normale (sauf si bradycardie sévère persistante), qu'il le sera en cas de variabilité invisible associée et, qu'une variabilité minime demandera à être précisée.

La question n° 9 (« durée de variabilité minime ») se pose si l'item « variabilité minime » a été saisie à la question n° 8 et permet alors d'en préciser la durée.

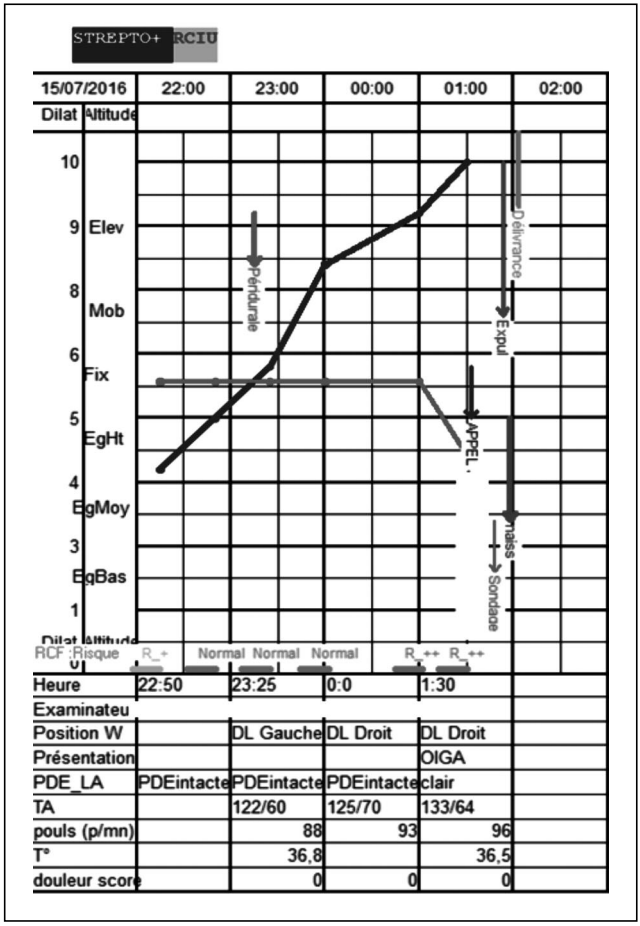
Un jeu d'incidences logiques, propre au logiciel MedyCS, permet alors, en fonction des items retenus et des associations, de classer automatiquement le tracé en vert, jaune, orange ou rouge. Un « message texte » de synthèse rappelle au lecteur les anomalies qu'il a saisies et qui ont permis cette conclusion.

Au total, ce questionnaire informatisé conduit à une analyse descriptive du RCF n'imposant pas au lecteur une mémorisation importante des définitions de toutes les anomalies possibles. L'interprétation est simplifiée tout en permettant au soignant de la vérifier.

III. INCORPORATION DES QUESTIONS D'ANALYSE DU RCF AU SEIN DU PARTOGRAMME INFORMATISÉ DE MEDYCS (FIGURE 1)

Ces questions s'intègrent logiquement au questionnaire de surveillance horaire utilisé en particulier durant la phase active du travail. Nous avons fait le choix de les mettre en tête du questionnaire « comme on regarde le tracé en entrant dans la salle ». Le soignant les renseigne en premier. Un tracé normal sera décrit en un seul clic.

Figure 1 - Partogramme informatisé de MedyCS



En cas d'anomalies, la succession des questions permet une analyse précise utilisant un langage commun. Cette notion de « langage commun » est essentielle pour faciliter la communication entre soignants dont on connaît l'importance en termes de gestion des risques [21]. L'interprétation finale attribue une couleur au tracé selon le tableau du CNGOF [12]. Ce résultat s'inscrit automatiquement au sein du partogramme, entre le diagramme des courbes et les réponses aux autres items du questionnaire de surveillance horaire. Dès lors, un

protocole peut être anticipé, permettant une mobilisation des ressources selon la couleur du tracé (Tableau III). Ce protocole est à définir au sein de chaque établissement, en fonction des conditions locales. L'important est de mettre en pratique la préconisation de Miller aux implications médico-légales évidentes : « on peut décider d'attendre mais on ne doit pas attendre pour décider » [18].

Tableau III - Mobilisation des ressources en fonction du tracé de RCF

COULEUR du Tracé	Décision terminaison	Obstétricien	Anesthésiste	Pédiatre	Patiente
Rouge	Immédiate	Auprès de la patiente	Auprès de la patiente	Auprès de la patiente	Bloc opératoire
Orange	Préparation à terminaison dont les modalités sont fonction du contexte	Auprès de la patiente	Disponible sur place	Disponible sur place	Bloc opératoire
Jaune	Situation anormale nécessitant évaluation, correction et surveillance	Auprès de la patiente	Prévenu	Prévenu	Salle de naissance et surveillance continue
Vert	RAS	RAS	RAS	RAS	Surveillance

Ce partogramme informatisé, avec le questionnaire d'analyse du RCF que nous venons de décrire, est utilisé au sein d'une maternité privée de type II depuis le mois d'octobre 2016. Il est jugé positivement par les sages-femmes du bloc obstétrical qui constatent :

– un partogramme plus clair et plus rigoureux ;
– une interprétation plus facile des tracés de RCF ;
– un accès facilité aux dossiers archivés.

Les prochaines étapes sont :

– la confirmation de la fiabilité de l'outil par rapport à une lecture manuelle. Une double lecture d'un nombre suffisant de tracés par 3 lecteurs confirmés est actuellement en cours ;
– une évaluation des conséquences pratiques sur le soin en espérant une homogénéisation des interprétations entre les différents soignants et une meilleure gestion des anomalies en évitant les deux écueils que sont, d'une part, laisser se dégrader une situation à risque réel et, d'autre part, intervenir abusivement.

CONCLUSION

La lecture et l'interprétation du RCF pendant l'accouchement est un sujet médical et médico-légal majeur en obstétrique. Les déclinaisons pratiques des classifications modernes, au premier rang desquelles celle publiée par le CNGOF en 2013, rendent service aux professionnels et aux experts. Elle reste encore difficile à utiliser quotidiennement en salle de travail. Nous proposons aux soignants une analyse automa-tisée du RCF. Elle repose sur un questionnaire simplifié, élaboré à partir des données validées de la littérature médicale. Le professionnel est guidé dans la saisie des informations. Il se voit proposer une interprétation et une conduite à tenir. L'ensemble du processus est clairement tracé au sein d'un partogramme informatisé. Nous restons à l'écoute de nos collègues pour toutes les remarques possibles. Nous les incitons, surtout, à garder la main sur leurs logiciels professionnels qui permettent ce genre de démarche leur garantissant de rester maîtres de la gestion des risques professionnels qu'ils assument. Les logiciels d'établissement doivent, si nécessaire, communiquer avec nos logiciels professionnels mais nous ne devons pas les laisser nous priver de cette possibilité.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le travail présenté.

Bibliographie

[1] Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : modalités de surveillance fœtale pendant le travail. *http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_surv-foet_2007.pdf.*

[2] Bretelle F, Le Du R, Foulhy C. Surveillance fœtale continue ou discontinue, télémétrie et centrale d'analyse. J Gynecol Obstet et Biol Reprod (Paris) 2008;37:S23-33.

[3] Lansac J, Carbonne B, Pierre F. Le partogramme : un outil toujours actuel pour évaluer la qualité des soins en obstétrique. J Gyneco Obstet Biol Reprod 2007;36(1):2-7.

[4] Beaulieu MD, Fabia J, Leduc B, Brisson J, Bastide A, Blouin D, *et al.* The reproducibility of intrapartum cardiotocogram assessments. Can Med Assoc J 1982;127(3):214.

[5] Nielsen PV, Stigsby B, Nickelsen C, Nim JV. Intra- and inter-observer variability in the assessment of intrapartum cardiotocograms. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66(5):421.

[6] Sabiani L, Le Du R, Loundou A, d'Ercole C, Bretelle F, Boubli L, Carcopino X. Intra and interobserver agreement among obstetric experts in court regarding the review of abnormal fetal heart rate tracings and obstetrical management. Am J Obstet Gynecol 2015;213:856.e1-8.

[7] MEDYCS *http://gynelog.asso.fr/medycs/.*

[8] Boog G. Applications pratiques de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal par le système Sonicaid Oxford 8002 au cours de la grossesse et de l'accouchement. J Gyneco Obstet Biol Reprod 2001;30(1):28-41.

[9] Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring, update on definitions, interpretation, and research guidelines. Obstet Gynecol 2008; 112(3):661-666.

[10] Martin A. Rythme cardiaque fœtal pendant le travail : définitions et interprétation. J Gyneco Obstet Biol Reprod 2008;37:S34-45.

[11] Journée des experts de Gynerisq, 2013 *http://gynerisq.fr/publications-gynerisq/.*

[12] Carbonne B, Dreyfus M, Schaal JP, pour le Groupe d'experts des RPC sur la surveillance fœtale au cours du travail, Classification CNGOF du rythme cardiaque fœtal : obstétriciens et sages-femmes au tableau. J Gyneco Obstet Biol Reprod 2013;42(6):509-510.

[13] Cheurfa N, Butruille L, De Jooncklere J, Carbonne B, Deruelle P. Évaluation de la forme simplifiée de la classification du rythme cardiaque fœtal proposée dans le cadre des recommandations pour la pratique clinique « surveillance du travail ». Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;45,330-336.

[14] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: Nomenclature, interpretation, and general management principles. Obstet Gynecol 2009; 114(1):192-202.

[15] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 116 : management of intrapartum fetal heart rate tracings. Obstet Gynecol 2010; 116(5):1232-1340.

[16] NICE guidelines [CG190]. Intrapartum care for healthy women and babies. *http://www.geburtshaus.ch/documents/upload/NICE_clinical_guideline_190_dec2014.pdf.*

[17] Ayres de Campos D, Spong CY, Chandraharan E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int J Gynaecol Obstet 2015;131(1):13-24.

[18] Miller DA, Miller LA. Electronic fetal heart rate monitoring: applying principles of patient safety. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(4):278-283.

[19] Clark SL, Nageotte MP, Garite TJ, Freeman RK, Miller DA, Simpson KR, *et al.* Intrapartum management of category II fetal heart rate tracings: towards standardization of care. Am J Obstet Gynecol 2013; 209(2):89-97.

[20] Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2002;99(1):129-134.

[21] Pettker CM, Thung SF, Lipkind HS, Illuzzi JL, Buhimschi CS, Raab CA, *et al.* A comprehensive obstetric patient safety program reduces liability claims and payments. Am J Obstet Gynecol 2014;211(4):319-325.

Check-list des paramètres cliniques et biologiques à recueillir en maternité en cas de dépression néonatale

C. Racinet[1] *, M. Heinen[2], P. Andrini[3], P. Hoffmann[1,3]
(Grenoble)

Mots clés : dépression néonatale, score d'Apgar, équilibre acido-basique du nouveau-né, acidose métabolique néonatale, hypotonie néonatale, placenta

INTRODUCTION

L'asphyxie fœtale a été historiquement la principale cause de complications neurologiques de l'enfant, et la paralysie cérébrale (PC) représente le tableau clinique le plus fréquent.

Les procédures judiciaires engagées contre les obstétriciens (et plus rarement les sages-femmes) pour ces pathologies neurologiques de l'enfant sont relativement fréquentes [1]. Elles aboutissent le plus souvent à la condamnation des obstétriciens, accusés de n'avoir pas fait

1. Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal
23 avenue Albert 1er de Belgique - 38000 Grenoble
CHU Grenoble-Alpes - Boulevard de la Chantourne - 38700 La Tronche
2. Département de gynécologie-obstétrique et médecine de la procréation
3. Service de néonatologie et réanimation pédiatrique

* Correspondance : claude.racinet@orange.fr

de césarienne préventive, ou de l'avoir faite trop tardivement. Pourtant, l'efficacité préventive de ce geste sur la survenue d'une PC n'a pas été démontrée [2]. Ce risque médico-légal est le principal facteur qui explique le développement d'une médecine défensive, générant un taux accru de césariennes, dépassant largement le taux recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Cependant, les données épidémiologiques les plus récentes démontrent que l'asphyxie per-partum est, en fait, très rarement en cause, puisqu'elle n'intervient que dans moins de 5 % des cas de paralysie cérébrale [3]. Ce taux est bien en deçà de celui des infections materno-fœtales, des accidents thromboemboliques, et surtout des causes génétiques dont le domaine s'élargit régulièrement pour devenir la cause majoritaire des PC [4].

Les mécanismes asphyxiques de la genèse anténatale d'une PC sont explicités dans le tableau I : les chemins A et B impliquent une asphyxie débutée en antepartum, le chemin C correspond à une asphyxie aiguë, exclusivement en per-partum, de loin la moins fréquente.

Une encéphalopathie néonatale (EN) modérée ou sévère (de grade 2 ou 3) survenue précocement (soit avant 24 heures) est le principal critère pour indiquer une hypothermie thérapeutique.

Tableau I - Mécanismes de production d'une paralysie cérébrale post-asphyxique fœtale

Schéma des chemins conduisant à une PC : * Moment du dommage cérébral irréversible - FRD : facteurs de risque distaux (génétiques ?...) - FRP : facteurs de risque proximaux (lésions placentaires ?...) - EN : encéphalopathie néonatale (grade 1, 2 ou 3) - PC : paralysie cérébrale

	A	B	C
Conception	±FRD	±FRD	±FRD
Antepartum	FRP *	FRP *	
Intrapartum		FRP *	FRP *
Néonatal	±EN 1	EN 2 ou 3	EN 2 ou 3
Enfance	PC	PC	PC

En fait, il n'est pas étonnant de constater que l'hypothermie thérapeutique n'est, en pratique, pas très efficace [5], car la prévention de lésions cérébrales post-anoxo-ischémiques est tributaire de sa précocité de mise en œuvre après l'accident asphyxique (le délai de six heures paraît consensuel). Il est prouvé qu'elle n'est pas efficace après des mécanismes pathogènes non asphyxiques ou post-asphyxiques chroniques développés avant l'accouchement, les dégâts cérébraux étant déjà constitués à la naissance.

L'EN peut être qualifiée d'hypoxo-ischémique lorsqu'on identifie des arguments biologiques en faveur d'une asphyxie, essentiellement une acidose métabolique néonatale (AMN). Mais l'AMN sévère, critère essentiel pour valider une asphyxie fœtale suffisante pour pouvoir être la cause d'une EN ou d'une PC, n'est pas correctement définie par les différentes instances obstétricales et pédiatriques [6]. Les erreurs d'interprétation (conscientes ou inconscientes) des valeurs du pH et des gaz du sang, mais aussi de la lactatémie, sont de ce fait courantes, notamment dans les expertises judiciaires, allant presque toujours dans le sens d'un surdiagnostic de l'acidose métabolique. En effet, le pH n'est pas spécifique d'une AMN et le déficit de base est imprécis (*in vivo* ou *in vitro* ?) et surtout non reproductible. Un marqueur plus pertinent, car réellement spécifique, a été proposé : le pH eucapnique à la naissance [7], qui commence à être diffusé.

I. JUSTIFICATION D'UNE *CHECK-LIST*

La situation de dépression néonatale (DN) a été définie in [6] : les signes cliniques d'une DN correspondent aux divers composants isolés ou associés d'un score d'Apgar bas (restant < 7 à 5 minutes).

Une étude pédiatrique théorique très complète a déjà été présentée dans la session Gynerisq des Journées du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) 2016 [8]. Par ailleurs, Muraskas, expert pédiatre, a fait une analyse très ciblée sur les critères d'asphyxie à recueillir lors d'une analyse de dossier en cas de procédure judiciaire pour PC [9].

Partant de cette base, complétée par certaines données apportées par Racinet *et al.* [7], il nous a paru possible et utile de réaliser une *check-list* synthétique à remplir en maternité.

En effet, en cas de DN, sans attendre le développement ultérieur d'une authentique EN ou non, il paraît nécessaire de vérifier la

présence de critères cliniques et biologiques. Ceux-ci permettent d'estimer s'il s'agit d'une asphyxie aiguë récente ou d'une asphyxie chronique ancienne, en vue d'une prise en charge adaptée en néonatologie.

Les paramètres les plus importants à relever sont l'étude de l'équilibre acido-basique et l'analyse du score d'Apgar, lesquels sont réalisés initialement par l'équipe obstétricale, épaulée ensuite par l'équipe pédiatrique (car le pédiatre n'est pas systématiquement présent lors de toute naissance) (Annexe).

Les critères d'imagerie (sauf l'échographie transfontanellaire) ne sont disponibles qu'après un délai généralement supérieur aux six heures qui suivent l'agression asphyxique, et ne peuvent donc intervenir, sauf exception, dans l'indication d'hypothermie thérapeutique. De ce fait, ils ne sont pas inclus dans cette *check-list*.

II. COMMENTAIRES SUR LE RECUEIL DES DONNÉES

II.a. L'équilibre acido-basique

Le prélèvement sanguin cordonal doit être effectué dans la minute qui suit la naissance, pour établir le profil acido-basique du nouveau-né (recommandations pour la pratique clinique (RPC) du CNGOF 2007). Cette donnée factuelle diffère selon qu'une éventuelle hypoxie a eu lieu avant ou lors de l'accouchement, et s'avèrera utile en cas de discussion ultérieure concernant la prise en charge obstétricale. Cette information est, en fait, capitale lors de procédures médico-légales dont il faut bien reconnaître qu'elles sont quasi exclusivement à charge contre l'équipe obstétricale.

Il est recommandé de prélever du sang veineux ombilical (reflet des échanges gazeux transplacentaires) et du sang artériel ombilical (reflet de l'état néonatal) : un gradient de pH ≤ 0,02 fait suspecter la ponction du même vaisseau. La lactatémie n'est pas spécifique d'une AMN [7], mais un taux élevé qui ne décroît que lentement va orienter les pédiatres vers une recherche d'une anomalie métabolique...

La tendance actuelle à privilégier le clampage tardif du cordon n'est pas un obstacle au prélèvement précoce [10].

II.b. Le score d'Apgar

L'établissement du score d'Apgar (à 1, 5 et 10 minutes) a aujourd'hui autant d'intérêt qu'à l'époque (1952) de son initiatrice Virginia Apgar, anesthésiste de maternité.

Deux paramètres sont particulièrement importants à préciser :

– le rythme cardiaque, dont la fréquence supérieure à 100 bpm (battements par minute) n'est pas compatible avec une acidose métabolique suffisamment sévère pour générer une EN [8] ;
– l'analyse du tonus, qui est un indice précieux en cas d'hypotonie sur le caractère récent ou ancien d'une éventuelle asphyxie.

Une asphyxie aiguë per-partum se traduit par une hypotonie globale (classique « poupée de chiffon »), alors qu'une asphyxie chronique, installée depuis plusieurs jours, voire plusieurs semaines, présente le tableau d'une hypotonie dissociée : hypotonie axiale (du tronc et du cou) et hypertonie (ou tonus normal) périphérique au niveau des membres.

Un signe a particulièrement été mis en avant par Amiel-Tison [11] : la recherche d'un pouce cortical ou adductus, c'est-à-dire fortement rétracté, manifestation hypertonique périphérique, dont la constatation précoce en maternité signe une lésion pyramidale déjà ancienne.

II.c. Le placenta et le cordon ombilical

On constate très régulièrement, dans les expertises, l'absence d'examen de l'ensemble placenta-cordon [9], dont les fréquentes lésions contribuent cependant, exclusivement ou majoritairement, à la genèse de lésions cérébrales périnatales [12, 13]. L'équipe obstétricale a la possibilité et la responsabilité de procéder à un examen macroscopique du placenta (aspect morphologique, poids, présence d'infarctus anciens ou récents, etc.), du cordon (longueur totale, aspect grêle, etc.) et des membranes (infiltration méconiale, etc.). Tous ces éléments incitent à une demande d'examen histopathologique, immédiate ou retardée (conservation possible au frigo pendant quelques jours). Dans la série de Redline [12], peut-être biaisée par un recrutement sélectif, il est constaté 90 % de lésions histopathologiques placentaires pour des enfants atteints de PC. Quant à la longueur excessive du cordon, elle est accusée de générer une stase sanguine en amont, à l'origine de vasculopathie thrombotique fœto-placentaire, elle-même fortement incriminée dans les paralysies cérébrales [13].

CONCLUSION

Cette *check-list* représente un outil précieux pour l'équipe obstétricale, afin d'analyser avec rigueur une situation de dépression néonatale. Elle recueille des informations précoces complétant l'évaluation pédiatrique, car l'expérience prouve que celle-ci ne recueille pas systématiquement tous les paramètres listés de la *check-list* [9], justifiant ainsi notre démarche incitative auprès des équipes obstétricales.

Les paramètres cliniques et biologiques, enregistrés au moment de la naissance, permettent d'authentifier une asphyxie aiguë déjà fortement suspectée pendant l'accouchement (rupture utérine avec décollement placentaire par exemple), mais, le plus souvent, de recueillir des éléments cliniques (hypotonie axiale avec spasticité périphérique par exemple), dont le constat à la naissance est l'indice de lésions cérébrales déjà constituées pendant la grossesse.

Il s'agit bien d'une démarche positive et responsable qui doit idéalement initier une discussion argumentée obstétrico-pédiatrique pour tout dossier ayant fait l'objet d'un transfert en néonatologie, discussion qui sera tracée dans le dossier de l'enfant.

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

Bibliographie

[1] Racinet C, Hoffmann P. Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale : implications médico-légales. Bull Acad Natle Méd 2010;194(6): 891-901.

[2] Racinet C, Tronc C, Sellier E, Cans C, van Bakel ME. La césarienne peut-elle prévenir la paralysie cérébrale ? Implications médico-légales d'une étude écologique française. Gynecol Obstet Fertil 2015;43(1):8-12.

[3] Strijbis EM, Oudman I, Van Essen P, McLennan AH. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. Obstet Gynecol 2006;107: 1357-65.

[4] McLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy : causes, pathways, and the role of genetic variants. Am J Obstet Gynecol 2015; 213(6):779-88.

[5] Garfinkle J, Wintermark P, Shevell MI, Platt RW, Oskoui M. Cerebral palsy after neonatal encephalopathy: How much is preventable? J Pediatr 2015;167(1):58-63.

[6] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academy of Pediatrics (AAP). Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Second Edition. ACOG, Washington DC 2014.

[7] Racinet C, Ouellet P, Charles F, Daboval T. Neonatal metabolic acidosis at birth: In search of a reliable marker. Gynecol Obstet Fertil 2016; 44(6):357-62.

[8] Cambonie G, Le Bouhellec J, Plan O, *et al.* Prévention du risque médico-légal en cas de détresse néonatale. Conseils pour la gestion du dossier pédiatrique. Mises à jour en gynécologie-obstétrique, CNGOF, Vigot, Paris 2016.

[9] Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. Obstet Gynecol 2010;116:261-8.

[10] Wiberg N, Källen K, Oloffson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. BJOG 2008:697-703.

[11] Amiel-Tison C. Neurologie périnatale, 2e édition, Masson, Paris, 2002.

[12] Redline R. Disorders of placental circulation and the fetal brain. Clinic Perinatol 2009;36:549-559.

[13] Baergen N. Cord abnormalities, structural lesions and cord « accidents ». Sem Diagn Pathol 2007;27:23-32.

Annexe

Fiche de renseignements cliniques et biologiques complémentaires à la fiche « Le nouveau-né en salle de travail » à recueillir en cas de

Dépression néonatale ≥ 35 semaines

(Score d'Apgar toujours < 7 à 5 minutes)

Coller étiquette enfant :

Si score d'APGAR < 7,
1) renseignez les espaces en pointillé : .....
2) et précisez la nature des items proposés (cocher la réponse choisie) ❑

- À 1 min : Cœur : ..... bpm
- À 5 min : Cœur : ..... bpm
- À 10 min : Cœur : ..... bpm

- Première respiration spontanée : délai en min : .....

- Ventilation assistée ❑ oui ❑ non
  Si oui, délai du début de l'assistance ventilatoire : ..... min
  - masque : ❑ oui ❑ non
  - intubation : ❑ oui ❑ non
- Durée de l'assistance respiratoire : ..... min
- Fin de réanimation : ..... min

- Examen neurologique en fin de réanimation :

- Tonus normal : ❑ oui ❑ non
  Si non : Hypotonie globale : ❑ oui ❑ non ❑ non fait
  Hypotonie axiale : ❑ oui ❑ non ❑ non fait
  Pouce adductus : ❑ oui ❑ non ❑ non fait

- Réflexe de Moro : ❑ normal ❑ anormal ❑ non réalisable
- Réflexe d'agrippement : ❑ normal ❑ anormal ❑ non réalisable
- Convulsion : ❑ oui ❑ non
  Si oui, heure de la première convulsion : .....

- pH A à la naissance : ..... à 1 heure si utile : .....
- pH V à la naissance : .....
- pCO_2 à la naissance : ..... kPa à 1 heure si utile : ..... kPa
- pHeuc(n) : .....
  (ou DB (ecf) : ..... mmol/L à 1 heure si utile : ..... mmol/L
- lactatémie A : ..... mmol/L

• **Placenta** : ❑ normal ❑ calcifié ❑ infarctus blanc ❑ infarctus rouge
- autre : .....
- Poids : ..... g
- Envoi en anapath. : ❑ oui ❑ non

• **Cordon**
- Clampage : ❑ précoce ❑ tardif (≥ 1 min)
- Traite du cordon : ❑ oui ❑ non
- Aspect : ❑ normal ❑ grêle ❑ non torsadé
- Longueur totale : ..... cm
- Nombre de vaisseaux : .....
- Insertion vélamenteuse : ❑ oui ❑ non
- Circulaires(s) : ❑ oui ❑ non
  si oui, préciser si circulaire serré : ❑ oui ❑ non
- Membranes normales : ❑ oui ❑ non
  Si non : ❑ épaisses ❑ fines ❑ couleur verte ❑ ou autre à préciser .....
  .....

- NFS : ❑ oui ❑ non
  Si oui : Hb < 15 g/dl : ❑ oui ❑ non
  Plaquettes < 150 G/L : ❑ oui ❑ non
  Hématocrite > 55 % : ❑ oui ❑ non
  Hématies nucléées > 20 % : ❑ oui ❑ non
- Glycémie : ..... g/L

- ETF : ❑ oui ❑ non
  Si oui, préciser : heure : .....
  aspect : ❑ normal ❑ œdème ❑ autre .....

Remarques :.....
.....
.....
.....

Responsable de la saisie : .....

Heure de la saisie : .....

Signature :

NB : si transfert, joindre une copie de la fiche remplie aux autres documents transmis en néonatologie

Devenir acteur du paramétrage de son dossier patient informatisé, plutôt qu'utilisateur passif d'un logiciel institutionnel

A. GODARD[1], J. MARTY[2]
(Châtellerault, Albi)

Mots clés : interopérabilité des logiciels médicaux, logiciels métiers, gestion des risques

INTRODUCTION

Les médecins ont deux types d'outils à leur disposition :
– le logiciel d'établissement ;
– le logiciel de spécialité.

1. Hôpital Camille Guérin - Service de gynécologie-obstétrique
Rue du docteur Luc Montagnier - 86106 Châtellerault
2. Clinique Claude Bernard - Service de gynécologie-obstétrique
1 rue Père Colombier - 81000 Albi

Correspondance : alain.godard@ghnv.fr ; j.marty@outlook.fr

I. LOGICIEL D'ÉTABLISSEMENT

Notre expérience porte sur le logiciel Crossway diffusé par Maincare.

C'est un outil solide de gestion administrative du patient et du dossier de soins infirmiers.

Le coût est important à l'achat et à l'entretien.

Les possibilités d'adaptation par l'utilisateur (le médecin) sont très limitées, réduites essentiellement à l'écriture de protocoles de soins infirmiers ou pharmaceutiques.

Chaque demande de modification est transmise aux développeurs, sa prise en compte n'étant effective que dans la version suivante, ce qui peut être très long. Il y a peu d'échanges entre l'utilisateur et le développeur, le cahier des charges est régulièrement mal compris. Les nouvelles demandes sont souvent l'occasion d'un supplément de financement.

L'ajout de briques de spécialités est, en théorie, pertinent mais en pratique peu performant car mal pensé. C'est le cas en obstétrique où le thésaurus Audipog a été copié-collé sans intelligence ni aspect pratique, le rendant inadapté à la relation clinique médecin-patient. Il s'agit souvent d'un simple bloc-notes sur lequel le médecin écrit son observation.

II. LOGICIEL DE SPÉCIALITÉ

Notre expérience porte sur le logiciel MedyCS développé par l'Association des utilisateurs de Gynelog (Association Loi 1901) avec la participation des informaticiens de Gynerisq (organisme agréé reconnu par la Haute Autorité de santé (HAS)) pour permettre le paramétrage de la gestion des risques.

C'est un outil adapté aux différents versants de la spécialité : chirurgie, consultation, accouchement, assistance médicale à la procréation (AMP), pédiatrie.

Il est entièrement structuré par des questionnaires construits par les utilisateurs, ce qui permet :

- l'édition de courriers ;
- l'automatisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ;

- et selon le contexte patient :
  – la proposition de prescription ;
  – l'affichage d'une alarme ;
  – le rappel des recommandations pour la pratique clinique.

Le paramétrage se fait au jour le jour, soit par un utilisateur investi dans le développement des questionnaires, soit par un club d'utilisateurs. L'ensemble est très réactif.

Pour exemple, en juin dernier sont parues les recommandations concernant le génotypage RhD fœtal sur sang maternel et le dépistage des trisomies sur ADN fœtal circulant (DPNI). Les courriers de renseignements et prescriptions ont été récupérés dans les laboratoires assurant ces analyses, puis intégrés à MedyCS pour renseigner les informations de la patiente, du couple et de la grossesse en cours. Un message apparaît au cours de la consultation pour rappel au professionnel et le courrier complété est automatiquement édité en fonction de la situation. Les modèles de courriers correspondants ont été diffusés aux utilisateurs moins d'un mois après.

CONCLUSION

Il s'agit donc de deux outils différents qui ne peuvent se remplacer l'un l'autre mais devraient travailler en interopérabilité intelligente. C'est la difficulté à surmonter, d'autant que les logiciels d'établissement, se targuant d'avoir une solution de spécialité, ne sont pas toujours enclins à la communication. Par contre, les logiciels de spécialités doivent pouvoir communiquer les antécédents et les prescriptions au logiciel d'établissement.

Déclaration publique d'intérêt

Le Dr Godard déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Le Dr Marty perçoit des honoraires en tant qu'expert de l'Association Gynerisq.

Liberté pour le médecin de choisir son dossier patient informatisé en établissement de santé

O. MULTON
(Saint-Herblain)

Mots clés : dossier médical informatique, gestion des risques, responsabilité médicale

Selon le Code de déontologie médicale, édité par le Conseil national de l'ordre des médecins, repris dans son édition de 2017, (article R.4127-96 du Code de la santé publique (CSP)), « […] *les dossiers médicaux sont conservés sous la responsabilité du médecin qui les a établis* ». Ce principe fondateur de notre exercice de médecin a perduré malgré les importantes évolutions de notre profession, mettant en relation le plus souvent des communautés de soignants autour du patient, connectées par des données informatiques sensibles, néanmoins partagées. La vaste connexion des bases de données à laquelle nous assistons dans nos établissements de santé, participant à la continuité des soins, à la gestion des risques, à la sécurité de prescription, ne doit pas nous faire oublier que le médecin en est le principal garant.

Président de l'association Gynélog
Polyclinique de l'Atlantique - Avenue Claude Bernard - 44800 Saint-Herblain

Correspondance : secmulton@polyclinique-atlantique.fr

Cette position est commune aux médecins libéraux, directement aux prises avec cette responsabilité, et aux médecins salariés. Dans les deux cas, les relations avec les établissements seront très différentes, mais l'objet sera le même : la protection du patient, au centre des dispositions légales.

Aux yeux des responsables d'établissement, l'informatique est bien souvent un outil d'optimisation de leurs obligations réglementaires, voire de contrôle des activités médicales. Il va permettre, par exemple, de sécuriser, de rationaliser et de réduire les coûts du circuit du médicament. Il peut aussi permettre de monitorer l'activité médicale. Dans certaines circonstances, l'informatisation du dossier médical peut aussi être une source de revenus pour l'établissement qui fournit une prestation payante à des praticiens. Les établissements peuvent ainsi proposer aux médecins libéraux d'héberger contre rémunération, au sein de leur système informatique global, un volet consultation plus ou moins indépendant. Certains groupes toucheraient aussi des reversements de sociétés de gestion d'agenda en ligne… Il faut aussi bien considérer que le déploiement, la formation, la maintenance des différents outils informatiques et principalement du dossier médical d'établissement sont une importante source de dépense et d'investissement pour les établissements publics et privés, pour laquelle ils reçoivent des aides substantielles de l'État.

Les institutions françaises se sont déjà indignées du manque de pilotage global de cette informatisation. Le Sénat avait établi un rapport complet il y a plus de 10 ans [1]. Le plan Hôpital 2012 avait prévu de consacrer 15 % de son budget à l'accélération de la mise en œuvre des systèmes d'information, orientés sur l'informatisation des processus de soins, soit 1,5 M€. De grands supports, distribués à l'échelle nationale, auraient pu servir de plateforme d'interopérabilité (carte vitale, dossier médical personnel (DMP), messagerie sécurisée de santé), mais, faute de volonté forte, sont restés des gouffres financiers, à défaut de devenir des outils de santé publique déterminants [2]. Repris en 2016 par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, le DMP est emblématique de cet immense gâchis.

Dans les établissements, le constat d'une incroyable diversité de mise en œuvre des dossiers informatiques médicaux, y compris au sein d'un même groupe, est le miroir local de ce manque de politique globale, mais montre bien qu'il n'y a pour l'instant aucune solution idéale. L'informatisation du dossier patient présente le visage d'une

anarchie totale de l'équipement par ces outils, pourtant stratégiques. Par ailleurs, le déploiement d'outils informatiques sans réflexion suffisante, sans concertation ou sans pilotage médical, peut représenter un risque accru pour le patient comme cela a bien été démontré pour les prescriptions pharmaceutiques informatiques [3].

Du point de vue du médecin, l'outil informatique est pourtant devenu un élément central de son activité, en participant, en dehors de sa fonction basique de dossier patient, à :

– la gestion des risques ;
– la démarche qualité et l'évaluation ;
– la recherche clinique ;
– la sécurisation et l'accessibilité des données ;
– la pédagogie autour des nouveaux protocoles ;
– la facilitation des obligations réglementaires et administratives ;
– la bonne tenue de la comptabilité pour les médecins libéraux.

Les gains de temps médical et administratif générés par les dossiers informatiques sont immenses, mais on comprend bien que, souvent, les intérêts des médecins et des établissements sont divergents. Fort heureusement, dans les rapports de force qui pourraient naître de ces conflits, les médecins ont des éléments déterminants à faire valoir pour imposer leur outil de travail.

Étant les principaux utilisateurs et responsables de ces données, les médecins ont souvent une assez bonne idée de ce qu'ils souhaitent, contrairement aux établissements qui vont privilégier la stratégie financière optimale. Les médecins doivent trouver un outil fiable, adaptable aux besoins de chaque service, mais surtout dont l'ergonomie le rendra facilement assimilable par des équipes en perpétuel remaniement.

Après des débuts informatiques au cours desquels les initiatives individuelles des médecins programmeurs dans les services ont été encensées, les établissements ont voulu en prendre le contrôle en imposant des systèmes « universels », gérant toutes les données autour du patient. Ces outils globaux, par leur caractère rigide et non médical, ont eu un accueil très réservé de la part de la communauté médicale. La tendance actuelle est à une utilisation mixte avec des logiciels très personnalisés et ergonomiques, qui échangent leurs données avec les systèmes globaux par des passerelles logicielles utilisant des protocoles normés [4]. Ces passerelles sont longues et coûteuses à mettre en place

et à maintenir, la première des difficultés à résoudre, et non des moindres, étant celle de l'identito-vigilance.

L'utilisation de ces passerelles est le moyen, pour les médecins, de se réapproprier leur outil de travail. Cela doit leur permettre également de répondre à un certain nombre d'obligations réglementaires, comme la gestion des risques et l'accréditation. Dans notre spécialité à haut risque, les procédures d'accréditation des médecins, qui ont pour but d'améliorer la gestion des risques (art. L. 1414-3-3 du CSP), sont particulièrement critiques. Pour répondre à ces obligations, Gynélog/MedyCS a été conçu, développé et actualisé par des obstétriciens libéraux ou praticiens des hôpitaux, qui sont membres de l'association Gynerisq. Gynerisq est l'association agréée par la Haute Autorité de santé (HAS) pour recueillir « *les déclarations des événements considérés comme porteurs de risques médicaux* » auxquelles doivent procéder les médecins exerçant en établissements de santé pour que la qualité de leur pratique professionnelle soit accréditée. Dans un monde où la « data » est devenue une source de revenu et la fourniture de logiciels une rente gérée par abonnements, MedyCS a été développé sur un mode associatif pour garantir sa pérennité, le contrôle de ses coûts de développement et la localisation de ses données. C'est un bon exemple de ce que les médecins peuvent utiliser comme moyens informatiques pour améliorer la gestion des risques.

Dans ses dernières versions, le logiciel MedyCS permet, par exemple, d'insérer dans la base de données de toute équipe qui le souhaite un outil, lié ou non au partogramme, qui facilite l'interprétation du rythme cardiaque fœtal (RCF), suivant les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Il est, en effet, établi que « *l'interprétation des tracés de l'ERCF n'est pas simple. Cette technique s'est diffusée entre 1970 et 1980, sans consensus sur les critères de lecture et d'interprétation, ce qui explique que les « lecteurs-experts » ne soient totalement d'accord entre eux que dans 20 à 30 % des cas* » [5]. En simplifiant la saisie et l'interprétation algorithmique, en intégrant les dernières recommandations, en normalisant cette démarche, un tel logiciel participe grandement à la gestion des risques en équipe. En cas de contentieux, il fournit des comptes rendus dont le formalisme répond aux exigences de l'expert judiciaire.

Or, il existe un certain nombre de dispositions réglementaires ou légales qui permettent aux médecins d'utiliser ces arguments pour imposer leur liberté de choix de dossier médical. Ainsi, les établissements

de santé sont-ils tenus de s'équiper en matière informatique pour satisfaire notamment aux exigences de l'article L. 6113-7 du CSP, qui leur impose de mettre en œuvre « *des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins* ». L'obligation édictée par l'article L. 1110-1 du CSP de contribuer à « *assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible* » s'impose aussi aux établissements. En outre, en application de l'article L. 6111-2 du CSP, ces établissements doivent élaborer et mettre en œuvre « *une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités* ». Pour toutes ces raisons, le Pr R. Pellet (Institut Droit et Santé, Inserm UMRS 1145) considère qu'en « *empêchant l'usage de Gynélog, [les] établissements de santé s'exposeraient sans doute à des risques contentieux aggravés. En effet, dans l'hypothèse où il serait démontré qu'un accident médical aurait pu être évité s'il n'avait pas été fait obstacle à l'implantation du logiciel Gynélog, la responsabilité de l'établissement de santé serait très certainement engagée et, dans le cas des cliniques privées, bien au-delà de celle du praticien libéral fautif* » [6]. Les praticiens des établissements publics peuvent aussi se référer à des grands principes pour appuyer le choix de leur logiciel médical. En effet, l'article R. 4127-5 du CSP, qui fait partie des dispositions du Code de déontologie médicale, dispose que « *le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelle que forme que ce soit* ». Et ce principe général du droit est bien étayé dans la jurisprudence, obligeant les établissements de santé à respecter l'indépendance professionnelle des obstétriciens.

Les hôpitaux, comme les cliniques, doivent prendre l'initiative de s'engager dans une procédure de certification (article L. 6113-4 du CSP). Dans ce cadre, le Pr Pellet « *voit mal la HAS accréditer un établissement de santé qui aurait porté atteinte à l'indépendance d'obstétriciens et de sages-femmes, fussent-elles ses salariées, en les empêchant de recourir à des logiciels d'aide à la décision médicale qui servent à prévenir les risques sanitaires* ».

Entre le maintien, ou parfois le retour, au dossier papier, l'utilisation d'un logiciel intégré d'établissement plus ou moins paramétré, et le déploiement d'un logiciel totalement personnalisé, paramétrable et interfaçable aux autres logiciels, le choix pour le médecin est vaste. Mais s'il doit se faire en équipe, ce choix doit être celui du médecin et celui-ci dispose d'un arsenal d'arguments

médicaux et juridiques pour étayer sa demande et la faire respecter. Ce choix sera d'autant plus crucial qu'il existe actuellement une grande inconstance des décisions et une volatilité des responsables en matière d'informatique médicale, tant au niveau local que régional ou national. Le médecin doit garder sa place de choix dans le dossier médical !

Déclaration publique d'intérêt

Président de l'association Gynélog, membre du conseil d'administration de Gynerisq, membre du conseil d'administration du CNGOF.

Bibliographie

[1] *https://www.senat.fr/rap/r05-062/r05-062_mono.html.*

[2] *http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/rapport-de-la-cour-des-comptes-le-cout-du-dossier-medical-personnel-depuis-sa-mise-en-place/telecharger/600537.*

[3] Prescription informatisée : des risques d'erreurs et d'effets indésirables. Partie 2. Prescription informatisée : des causes multiples d'erreurs. Rev Prescrire 2015;35(386):934-42.

[4] *http://esante.gouv.fr/actus/interoperabilite/nouvelle-version-du-modele-des-objets-de-sante-mos-et-des-nomenclatures.*

[5] Sabiani L, Le Du R, Loundou A, d'Ercole C, Bretelle F, Boubli L, Carcopino X. Intra and interobserver agreement among obstetric experts in court regarding the review of abnormal fetal heart rate tracings and obstetrical management. Am J Obstet Gynecol 2015;213:856.e1-8.

[6] Pellet R. De la nécessaire participation des cliniques à l'utilisation de logiciels d'aide à la réduction des risques médico-judiciaires. Les Cahiers du SYNGOF 2007;108:10-5.

De la nécessaire participation des cliniques à l'utilisation de logiciels d'aide à la réduction des risques médico-judiciaires

R. PELLET
(Paris)

Mots clés : logiciels d'aide à la décision, risques médico-judiciaires, responsabilité, cliniques, hôpitaux

INTRODUCTION

En 2000, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) écrivait que « *l'obstétrique est une discipline à haut risque médico-légal* » [1]. Ce constat est malheureusement toujours valable malgré les progrès réalisés en France ces dernières années grâce, principalement, à l'action du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de l'association Gynerisq [2], spécialisée dans la prévention du risque obstétrical, ces deux institutions tenant compte, bien sûr, des travaux scientifiques réalisés au niveau international.

Professeur à l'Université Sorbonne Paris Cité - Faculté de droit Paris Descartes et Sciences Po Paris - Institut Droit et Santé - Inserm UMRS 1145

Correspondance : rpellet@club-internet.fr

Comme le souligne une étude publiée en 2016 par des praticiens spécialistes de gynécologie-obstétrique exerçant dans les établissements publics de santé, « bien que la grossesse et l'accouchement soient considérés a priori physiologiques, une situation critique voire pathologique peut survenir, compliquant alors l'accouchement pour la mère et/ou le fœtus dans 8 % des cas » [3]. La Haute Autorité de santé (HAS, qui a succédé en 2005 à l'ANAES) constatait également, en 2016, que « les hémorragies obstétricales sont encore responsables de 18 % de la mortalité maternelle » et qu'« elles constituent toujours la première cause de décès maternel » sachant que « 84 % de ces décès sont jugés évitables par les experts » [4].

Pour prévenir la réalisation des risques évitables, des obstétriciens qui participent à l'association Gynerisq ont créé un logiciel d'aide à la décision (ou encore « logiciel métier structuré »), appelé Gynelog, qui permet d'utiliser de façon plus performante les informations enregistrées pour la surveillance des accouchements, notamment le partogramme et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) [1]. Parce que ce type de logiciel peut servir à réduire les risques médico-judiciaires auxquels les praticiens et établissements de santé sont exposés, les cliniques et hôpitaux publics qui retarderaient la généralisation de ces outils informatiques s'exposeraient à voir engager leur responsabilité pour manquement à leur obligation de sécurité sanitaire [2].

De plus, si les médecins ou les équipes médicales d'une même spécialité exerçant en établissements de santé peuvent demander à ce que la qualité de leur pratique de gestion du risque soit « accréditée », tous les hôpitaux et cliniques sont tenus eux de faire l'objet d'une procédure de « certification » de leur qualité, sous la conduite de la Haute Autorité de santé. Logiquement, la HAS est attachée à mettre en cohérence les démarches d'accréditation des médecins et de certification des établissements. De ce fait, les obstacles que les hôpitaux ou cliniques mettraient à l'utilisation de logiciels d'aide à la décision médicale, aux dépens de la sécurité des soins et de l'indépendance professionnelle des praticiens, seraient sans doute de nature à compromettre l'accréditation de ces établissements de santé par la HAS [3].

I. LES LOGICIELS CONÇUS COMME GYNELOG PERMETTENT D'UTILISER DE FAÇON PLUS PERFORMANTE LES DONNÉES ENREGISTRÉES LORS DES ACCOUCHEMENTS

Conçu, développé et actualisé sous le contrôle de la communauté des obstétriciens membres de Gynerisq, le « logiciel métier structuré » appelé Gynelog permet de dépasser les modes actuels d'utilisation du partogramme et de l'ERCF.

I.a. Les limites actuelles de l'utilisation du partogramme et de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF)

Selon la définition qu'en donne la HAS [5], le partogramme est « *l'enregistrement graphique de l'évolution du travail, de l'accouchement et des données de surveillance maternelles et fœtales qui s'y rattachent* », qui sert à la fois de « support de transmission » entre les différents professionnels intervenant en salle de naissance (sages-femmes, médecins obstétriciens, anesthésistes, pédiatres, infirmières, étudiants) et de « support principal d'expertise du dossier obstétrical en responsabilité médicale ».

Le Code de la santé publique (CSP) ne le mentionne pas, l'article R. 1112-2 indiquant seulement que le dossier médical doit contenir « le compte rendu opératoire ou d'accouchement », mais les recommandations de la HAS font directement référence au partogramme [6] et, à l'occasion d'un contentieux, les experts médicaux l'analysent pour apprécier rétrospectivement le bien-fondé des décisions prises par l'obstétricien et la sage-femme.

Or, qu'il soit tenu sur papier, comme c'est aujourd'hui encore fréquent, ou informatisé, le partogramme demeure un simple enregistrement des faits relevés par la sage-femme et/ou l'obstétricien. Il n'est aucunement « dynamique/réactif », c'est-à-dire qu'il ne guide pas les praticiens dans leurs interventions. Ces derniers doivent faire par eux-mêmes la synthèse des informations inscrites dans le partogramme et en tirer les conclusions utiles.

Le partogramme doit intégrer l'interprétation de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF). Or, les études conduites par les obstétriciens montrent que « l'interprétation des tracés de l'ERCF n'est pas simple. Cette technique s'est diffusée entre 1970 et 1980, sans consensus sur les critères de lecture et d'interprétation, ce qui explique que les « lecteurs-experts » ne soient totalement d'accord entre eux que

dans 20 à 30 % des cas » [7]. Cette incertitude a de graves conséquences sur le plan judiciaire, comme le souligne un obstétricien qui travaille avec un des principaux assureurs de la responsabilité civile professionnelle médicale : « en pratique, l'analyse rétrospective d'un dossier par un expert devant les tribunaux n'est pas ou très peu reproductible et reste un avis qui, s'il est informatif, est malheureusement trop subjectif pour permettre une décision impartiale » [8].

Dans le même sens, certains mémoires universitaires de sages-femmes expriment l'inquiétude de celles-ci devant « la variabilité d'interprétation du RCF » [9] et plusieurs constatent, qu'au sein des établissements où elles travaillent, « le partogramme constitue une véritable boîte noire en termes de traçabilité des événements » [10] et qu'il peut donc difficilement remplir son rôle d'outil d'aide à la décision.

I.b. Conçu par les obstétriciens, le logiciel Gynelog peut servir d'instrument d'aide à la décision et de prévention des risques d'erreur

- L'équipe obstétricale a le choix d'utiliser les paramètres du logiciel, de les adapter ou d'en introduire d'autres encore.
- Elle peut également se mettre en rapport avec d'autres utilisateurs pour comparer leurs choix et expériences.
- Au sein du logiciel, les données ne sont pas inscrites de façon « littéraire » (sous forme de phrase) mais « scientifique », sous forme de données chiffrées notamment.
- À partir des recommandations que constituent les données acquises de la science que chaque praticien doit respecter (*cf. infra*), l'équipe définit l'algorithme qui traite les données et alerte l'utilisateur sur les événements indésirables qui pourraient se produire en lui indiquant les précautions à prendre.
- Le logiciel fournit, à l'équipe médicale, les assistants numériques qui simplifient le codage pour le rendre accessible aux soignants qui n'ont pas de formation informatique mais qui doivent l'utiliser et le mettre à jour.
- Le système déroule les questions selon leur pertinence en évitant des répétitions inutiles qui pourraient lasser l'utilisateur.
- Parce que certaines données peuvent être inscrites à des places fixes, les utilisateurs peuvent les retrouver et les utiliser rapidement, en gagnant un temps précieux dans les situations d'urgence.

Lorsqu'il est utilisé pour le partogramme et l'interprétation de l'ERCF, Gynelog permet d'améliorer significativement la sécurité des accouchements et la fiabilité des expertises, pour les raisons suivantes :

– il guide les praticiens, sages-femmes et obstétriciens ;
– il améliore ainsi la gestion des risques d'asphyxie périnatale dans ses étapes successives (alerte, reconnaissance, récupération) ;
– la communauté des utilisateurs de Gynelog organise son actualisation permanente : ainsi, les limites du système sont progressivement dépassées et sa fiabilité est constamment améliorée ;
– en cas de contentieux, il fournit des comptes rendus dont le formalisme répond aux exigences de l'expert judiciaire.

Ainsi, à la différence des systèmes actuels d'informatisation du partogramme, Gynelog est un véritable « logiciel métier structuré », car, d'une part, il répond aux besoins de l'ensemble des spécialistes concernés et, d'autre part, et surtout, parce qu'il est conçu pour hiérarchiser selon leur pertinence les informations utiles à la prise en charge des patients, en mettant ainsi en pratique les recommandations conçues selon les principes de l'« *Evidence-Based Medicine* », c'est-à-dire de la médecine fondée sur les niveaux de preuves (dite parfois « médecine factuelle ») afin de réduire les risques médico-judiciaires. À l'heure actuelle, Gynelog est un prototype et, bien évidemment, tous les logiciels qui seraient conçus sur les mêmes principes présenteraient les mêmes qualités.

II. LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, PUBLICS OU PRIVÉS, QUI FERAIENT OBSTACLE À L'UTILISATION DE LOGICIELS DU TYPE DE GYNELOG PRENDRAIENT LE RISQUE D'ENGAGER LEUR RESPONSABILITÉ

II.a. Les obligations des praticiens libéraux et des établissements de santé privés

La loi dite *Kouchner* du 4 mars 2002 a inscrit à l'article L. 1110-1 du CSP le principe selon lequel « les professionnels, les établissements et réseaux de santé » doivent contribuer à « assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible ». De plus, après sa révision par la loi dite *Touraine* du 2 février 2016, l'article L. 1110-5 du

CSP dispose que « toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées ».

Concernant les praticiens libéraux, la Cour de cassation ne se réfère pas à la notion de « connaissances médicales avérées » consacrée par le législateur et elle continue d'exiger que les médecins dispensent des soins « conformes aux données acquises de la science » [11], en écartant la notion de « données actuelles » (Cass., Civ. 1re, 6 juin 2000, n° 98-19.295). D'ailleurs, comme le soulignent le Professeur C. Bergoignan-Esper et le haut magistrat Pierre Sargos dans leurs *Grands arrêts du droit de la santé* (Dalloz, 2016, 2e éd., pp. 224), la loi n° 2007-308 du 5 mars 2007 a repris la notion de « données acquises de la science » pour l'inscrire à l'article 441 du Code civil concernant l'évaluation par un médecin de l'altération des facultés personnelles de personnes susceptibles d'être mises sous tutelle.

Les travaux des conférences de consensus et des sociétés savantes sont considérés par la jurisprudence comme faisant partie des sources des données acquises de la science (par ex. Civ. 1re, 15 juillet 1999, n° 98-10.258, à propos de données acquises de la science depuis un rapport présenté en 1986 à la société française d'ophtalmologie) et le Conseil d'État a jugé que les données acquises de la science, « ressortent notamment [des] recommandations de bonnes pratiques » émises par la HAS (CE, 1re et 6e sous-sect. réunies, 27 avril 2011, *Association Forminder*, 334396, Publié au recueil Lebon).

Gynelog a été conçu et il est développé et actualisé par les obstétriciens, libéraux et praticiens des hôpitaux, qui sont membres de l'association Gynerisq, laquelle est agréée [12] par la HAS [13] pour recueillir « les déclarations des événements considérés comme porteurs de risques médicaux » auxquelles doivent procéder les médecins exerçant en établissements de santé pour que la qualité de leur pratique professionnelle soit accréditée, selon les principes édictés par les articles L. 1414-3-3 et L. 4135-1 du Code de la santé publique.

Pour l'heure, du fait notamment que son utilisation n'est pas généralisée, Gynelog ne fait pas encore partie des instruments dont l'usage s'impose aux obstétriciens au titre des « données acquises de la science ». Mais, si elle implique que les méthodes et techniques de soins aient été validées par l'expérience et par un large consensus médical, cette notion ne peut servir à justifier des retards dans

l'utilisation de procédures qui permettent d'élever le degré de sécurité des pratiques médicales.

Parce que Gynelog est d'ores et déjà un outil de prévention des risques sanitaires, les établissements de santé ne peuvent arguer de son caractère encore trop récent pour faire obstacle à son développement, sauf à engager leur responsabilité pour manquement à leur obligation légale de sécurité.

II.b. Les obstacles administratifs mis à l'utilisation de logiciels du type de Gynelog dans les établissements de santé pourraient être retenus à leur charge en cas de contentieux

Les établissements de santé sont tenus de s'équiper en matière informatique pour satisfaire notamment aux exigences de l'article L. 6113-7 du CSP qui leur impose de mettre en œuvre « des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins ».

Les grands groupes de cliniques privées (RGDS, Ramsay Générale de Santé, Elsan, Médipôle-Partenaires, Vivalto Santé et Capio), qui sont tous adossés à des fonds d'investissements étrangers, équipent leurs établissements de matériels et logiciels informatiques qu'ils choisissent dans le but de faire des économies d'échelle. Cette politique ne permet pas toujours de prendre suffisamment en compte les besoins particuliers des praticiens de santé qui auront à utiliser les systèmes informatiques. Des difficultés comparables peuvent survenir au sein des hôpitaux publics.

Dans le cas du logiciel Gynelog, son utilisation par les obstétriciens et les sages-femmes rend nécessaire son « branchement » sur le système informatique des établissements et certaines directions de cliniques ou d'hôpitaux sont tentées de rejeter « l'interopérabilité » pour ne pas avoir à prendre en charge le coût de cette adaptation continue de la connexion du logiciel au réseau général et de la protection contre les risques théoriques d'intrusion informatique.

Mais, en empêchant l'usage de Gynelog, ces établissements de santé s'exposeraient sans doute à des risques contentieux aggravés. En effet, dans l'hypothèse où il serait démontré qu'un accident médical aurait pu être évité s'il n'avait pas été fait obstacle à l'implantation du logiciel Gynelog, la responsabilité de l'établissement de santé serait très

certainement engagée et, dans le cas des cliniques privées [14], bien au-delà de celle du praticien libéral fautif.

Comme cela a été indiqué plus haut, l'obligation édictée par l'article L. 1110-1 du CSP de contribuer à « assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible » s'impose autant aux établissements qu'aux professionnels de santé. De plus, en application de l'article L. 6111-2 du CSP, ces établissements doivent élaborer et mettre en œuvre « une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités ». L'article R. 6123-40 du CSP précise que les établissements de santé pratiquant l'obstétrique doivent assurer « l'accouchement et les soins de la mère et du nouveau-né, ainsi que les actes de chirurgie abdomino-pelvienne liés à la grossesse ou à l'accouchement, dans des conditions visant à réduire les risques et permettant de faire face aux conséquences de leur éventuelle survenance ».

Enfin, comme la Cour de cassation l'a jugé de longue date, la circonstance que les médecins aient eux-mêmes des obligations n'est pas de nature à exonérer un établissement de santé privé de sa responsabilité pour défaut d'organisation des soins. À ce titre, le juge sanctionne les cliniques lorsque « les moyens indispensables à la surveillance » d'un accouchement « n'ont pas été mis en œuvre » et notamment en cas de défaut de « surveillance électronique » en salle de naissance (Cass., Civ. 1re, 30 juin 1993, n° 91-15.607). De même, lorsqu'il a entraîné des dommages et qu'il est imputable à un défaut d'organisation de la clinique, le retard d'intervention d'un praticien est une faute qui est mise à la charge exclusive de l'établissement (dans le cas du retard d'intervention d'un anesthésiste, Cass., Civ. 1re, 15 décembre 1999,97-22.652, Bull. n° 351, p. 227).

Pareillement, concernant les hôpitaux publics, leur responsabilité peut être engagée lorsque la faute trouve son origine dans un problème d'organisation et de fonctionnement du service, comme la réalisation tardive d'un examen (CE, 16 novembre 1998, *Mlle Y.*, n° 178585). Le juge administratif sanctionne les erreurs de diagnostic lorsque la faute résulte de la méconnaissance de symptômes qui auraient dû attirer l'attention du praticien. Le juge retient également une faute lorsque les examens ont été insuffisants ou trop tardifs, « l'omission de mettre en œuvre tous les moyens disponibles [étant] de nature à engager la responsabilité de l'hôpital » (Conseil d'État, *L'engagement de la responsabilité des hôpitaux publics*, Dossier thématique, 5 janvier 2015).

En matière d'obstétrique, un retard de quelques minutes seulement peut être à l'origine de dommages extrêmement graves,

comme le défaut d'oxygénation du cerveau de l'enfant. Le logiciel Gynelog ayant précisément pour qualité de réduire le temps d'analyse des informations médicales par les obstétriciens et les sages-femmes, les établissements engageraient leur responsabilité s'ils s'opposaient à son utilisation pour des motifs étrangers à la poursuite de « la meilleure sécurité sanitaire possible ».

De plus, la Cour de cassation a jugé que, dans le cas même où une clinique « disposait de l'équipement technique conforme aux données acquises à la science obstétricale », la formation insuffisante du personnel à l'utilisation de ce matériel devait être considérée comme un défaut d'organisation constitutif d'une faute (Cass., Civ. 1re, du 7 juillet 1998, n° 97-10.869, publié au bulletin). En conséquence, non seulement les cliniques ne devraient pas s'opposer à la connexion sur leur système informatique général des logiciels médicaux du type de Gynelog, mais elles devraient prendre en charge la formation de leurs sages-femmes à l'utilisation de ces équipements informatiques conçus par les praticiens de santé dans le but de réduire les risques sanitaires et, de fait, les risques judiciaires. L'obligation est très certainement applicable aux établissements publics de santé.

III. LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ QUI FERAIENT OBSTACLE À L'UTILISATION DE LOGICIELS DU TYPE DE GYNELOG, AUX DÉPENS DE LA SÉCURITÉ DES SOINS ET DE L'INDÉPENDANCE PROFESSIONNELLE DES PRATICIENS, PRENDRAIENT LE RISQUE DE COMPROMETTRE LEUR ACCRÉDITATION PAR LA HAS

III.a. Le respect du devoir d'indépendance professionnelle des obstétriciens et sages-femmes

Le Tribunal des conflits a jugé que « l'indépendance professionnelle dont bénéficie le médecin dans l'exercice de son art » est « au nombre des principes généraux du droit » (T. conflits, 14 février 2000, Bull. n° 2). L'art. R. 4127-5 du CSP, qui fait partie des dispositions du Code de déontologie médicale, dispose que « Le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit » et la formule est reprise en terme identique à l'article R 4127-307 du CSP concernant les sages-femmes. Dans le même sens, la Cour de cassation a jugé que « l'indépendance

professionnelle dont jouit la sage-femme dans l'exercice de son art, conformément au Code de déontologie des sages-femmes, n'est pas incompatible avec le lien de subordination résultant de l'existence d'un contrat de travail avec une clinique » et qu'« il s'ensuit que l'existence d'un tel contrat ne fait pas obstacle à ce que la responsabilité professionnelle de la sage-femme soit recherchée à raison des fautes personnelles qu'elle a commises » (Civ. 1re, 30 octobre 1995, Bull. n° 383).

Cependant, les médecins libéraux ne sont pas seulement responsables de leurs fautes mais également des personnes qui sont placées sous leur autorité, même lorsqu'elles sont salariées des établissements de santé, comme c'est le cas de la plupart des sages-femmes. La Cour de cassation a ainsi jugé qu'« en vertu de l'indépendance professionnelle dont le médecin bénéficie dans l'exercice de son art, il répond des fautes commises au préjudice des patients par les personnes qui l'assistent lors d'un acte médical d'investigation ou de soins, alors même que ces personnes seraient les préposées de l'établissement de santé où il exerce » (Civ. 1re, 13 mars 2001, Bull. n° 72). Autrement dit, lorsque les sages-femmes secondent les obstétriciens libéraux, les fautes de celles-là engagent la responsabilité de ceux-ci.

Mais l'indépendance des praticiens n'est pas seulement pour eux un devoir, une responsabilité. Les établissements dans lesquels travaillent les obstétriciens libéraux ainsi que les établissements qui salarient des médecins et/ou des sages-femmes doivent respecter l'indépendance de ces praticiens.

Par exemple, concernant les hôpitaux publics, le Conseil d'État a jugé que « les pouvoirs des directeurs d'établissements et des chefs de service à l'égard des praticiens hospitaliers placés sous leur autorité ne peuvent s'exercer que dans le respect du principe de l'indépendance professionnelle des médecins, rappelé à l'article R. 4127-5 du Code de la santé publique » (CE, 11 septembre 2009, n° 309247). Concernant les cliniques privées, la Cour de cassation a notamment jugé qu'« eu égard au principe général de l'indépendance du médecin, il n'appartient pas à une clinique d'interférer dans le choix de l'anesthésiste par les chirurgiens » (Civ. 1re, 26 juin 2001, Bull. n° 192).

Les cliniques et les hôpitaux ne peuvent porter atteinte à l'indépendance des praticiens, obstétriciens et sages-femmes, qui exercent en leur sein, même lorsqu'il s'agit d'évaluer leurs pratiques professionnelles. Ainsi, l'article L. 6113-2 du CSP dispose que les établissements de santé, publics ou privés, sont tenus de développer « une politique d'évaluation des pratiques professionnelles, des modalités d'organisation des soins et de toute action concourant à une

prise en charge globale du malade afin notamment d'en garantir la qualité et l'efficience », mais « l'évaluation des pratiques médicales doit respecter les règles déontologiques et l'indépendance professionnelle des praticiens dans l'exercice de leur art ».

III.b. Le respect du choix des obstétriciens et sages-femmes d'utiliser des logiciels d'aide à la décision médicale

Comme les établissements de santé doivent respecter l'indépendance professionnelle des obstétriciens et sages-femmes, les hôpitaux et cliniques ne doivent pas faire obstacle à la volonté de ces praticiens de recourir à l'utilisation de logiciels d'aide à la décision médicale, alors surtout que ces instruments informatiques servent à la prévention des événements indésirables et sont conçus à partir d'une évaluation des accidents survenus et des risques évités.

Comme cela a été indiqué *supra*, les procédures d'accréditation des médecins ont pour but d'améliorer la gestion des risques (art. L. 1414-3-3 du CSP). Mais les procédures de certification des établissements de santé doivent également tenir compte de leurs efforts de prévention des risques. Les hôpitaux et cliniques doivent prendre l'initiative de s'engager dans une procédure de certification (art. L. 6113-4 du CSP), laquelle a pour but de « porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement ou, le cas échéant, d'un ou plusieurs pôles, structures internes ou activités d'un établissement, à l'aide d'indicateurs, de critères et de référentiels portant sur les procédures, les bonnes pratiques cliniques et les résultats des différents services et activités de l'établissement » (art. L. 6113-3 CSP).

Le « Manuel de certification des établissements de santé » publié par la Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins du ministère de la Santé comprend cinq critères principaux de soutien à la démarche de gestion des risques, parmi lesquels figurent le critère « 8d » sur l'évaluation des risques a priori et le critère « 8f » qui porte sur « la gestion des événements indésirables ».

D'autre part, dans son instruction intitulée « La sécurité des patients. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé, des concepts à la pratique », la HAS recommande aux établissements d'utiliser une grille d'analyse dite « grille ALARM (thèmes, exemples et questions à poser) » qui prévoit, notamment, la nécessité pour les établissements de tenir compte des « aides à la décision (équipements spécifiques, algorithmes décisionnels, logiciels, recommandations) » et de s'inquiéter de

« l'absence ou insuffisance d'utilisation de moyens techniques lors de la prise de décision : équipement spécifique, algorithme décisionnel, logiciel, recommandations, « *reminders* »… », sachant que les établissements doivent se poser les questions suivantes : « les moyens nécessaires à une prise de décision existent-ils ? Sont-ils disponibles ? Ont-ils été utilisés ? ».

Compte tenu de ces exigences, on voit mal la HAS accréditer un établissement de santé qui aurait porté atteinte à l'indépendance d'obstétriciens et de sages-femmes, fussent-elles ses salariées, en les empêchant de recourir à des logiciels d'aide à la décision médicale qui servent à prévenir les risques sanitaires.

Déclaration publique d'intérêt

Consultant du syndicat « Le Bloc » pour les questions d'assurance de la responsabilité professionnelle des praticiens de santé.

Texte paru dans Les Cahiers SYNGOF n°108 de mars 2017

Bibliographie

[1] ANAES. Évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé. Évaluation de la qualité de la tenue du partogramme. Janvier 2000.

[2] L'association GYNERISQ a été créée en septembre 2007 à l'initiative du CNGOF et du Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France, SYNGOF.

[3] Theissena A, Fuzb F, Carbonnec B, Bonneta L, Rouquette-Vincentia I, Niccolaie P, Raucoules-Aime M. Sinistralité en obstétrique dans les hôpitaux publics français : données Sham. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016;45(1): 54-61.

[4] HAS. Indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Prévention et prise en charge initiale de l'hémorragie du post-partum immédiat (PP-HPP). Fiches descriptives des indicateurs retenus pour la campagne 2017. Novembre 2016.

[5] HAS. Audit clinique ciblé : Surveillance du travail et de l'accouchement par la tenue du partogramme. Octobre 2006.

[6] Par ex. « (...) Les données de cette surveillance sont analysées à intervalles réguliers et reportées dans le dossier médical, rythme adapté à la situation clinique et aux FDR. Elle comprend pouls, TA, saignements et globe utérin. Elle est reportée sur le partogramme dès que cela est possible ou un document spécifique » [in 4].

[7] Sabiani L, Le Du R, Loundou A, d'Ercole C, Bretelle F, Boubli L, Carcopino X. Intra and interobserver agreement among obstetric experts in court regarding the review of abnormal fetal heart rate tracings and obstetrical management. Am J Obstet Gynecol 2015;213:856.e1-8. Étude citée in Dr Serge Favrin, Intégration de la surveillance du rythme cardiaque fœtal (RCF) dans un partogramme informatisé de Gynelog avec un objectif de gestion des risques, février 2017, document provisoire.

[8] Carcopino X. Évaluation des experts en obstétrique français devant les tribunaux : ce que tout obstetricien devrait savoir. Gynéco-online, décembre 2015. *https://www.gyneco-online.com/obst%C3%A9trique/%C3%A9valuation-des-experts-en-obst%C3%A9trique-fran%C3%A7ais-devant-les-tribunaux-ce-que-tout-obstetri.*

[9] Gavant MC. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et sa variabilité d'interprétation interindividuelle. Gynécologie et obstétrique. 2016. *https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01349910/document.*

[10] Cf. Catherine Boivent, « Impact de l'informatisation du partogramme en salle de naissance. Étude réalisée au sein de la maternité du C.H.U. de Nantes », Année universitaire 2009-2010, p. 46 et Leslie Assorin, « Évaluation de la qualité de la tenue du partogramme par les sages-femmes de l'HCE de Grenoble », 2012, p. 33.

[11] Principe posé par l'arrêt fondateur de la responsabilité civile médicale, arrêt Mercier, Civ., 20 mai 1936, DP 1936, 1, p. 88, et repris aujourd'hui dans divers textes, dont l'article R 4127-32 CSP qui dispose que « dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondées sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ».

[12] En application de l'article D 4135-1 du CSP, les médecins peuvent effectuer la déclaration des événements porteurs de risque « directement auprès d'un organisme agréé selon des modalités définies par le collège de la Haute Autorité de santé ».

[13] HAS. Certification des établissements de santé. Qualité et sécurité des soins dans le secteur de naissance. Guide méthodologique. Mars 2014. *http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/guidequalitesecurite secteurnaissance.pdf.*

[14] Dans les hôpitaux publics, les praticiens ne sont responsables personnellement que de leurs fautes détachables du service.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Huitième partie

Syndicat national des gynécologues-obstétriciens de France (SYNGOF)

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Gynécologie et obstétrique libérale : les particularités de l'exercice conventionnel. Présentation et introduction

A. Grisey
(Le Chesnay)

Mots clés : médecine libérale, système de soins, dépense de santé, politique publique

Selon la définition officielle, une profession libérale s'exerce « de manière indépendante et sous sa propre responsabilité […]» [1]. Certes, mais s'agissant des dépenses de santé, la limitation des moyens et des finances amènera rapidement en France à l'écriture de « conventions » entre des « caisses » et les syndicats médicaux [2]. En 1960, le décret relatif aux soins médicaux dispensés aux assurés sociaux (gouvernement de Michel Debré) établit la première « convention-type » nationale [3]. Ensuite, faite de lois, décrets, arrêtés, manifestations et grèves, l'histoire du système de soins s'écrira dans le sens d'une mainmise toujours plus forte de l'État sur l'assurance-maladie et la médecine libérale [4], jusqu'à la mise en opposition de quasiment l'ensemble du secteur de la santé contre un ministère à la fois autoritaire et hors-sol [5]. Toutefois, même dans ce contexte particulier,

Gynécologue-obstétricien, praticien libéral - Le Chesnay

Correspondance : arnaud.grisey@gmail.com

la convention médicale a été signée le 25 août 2016 entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et trois syndicats représentatifs des médecins libéraux (MG France, la Fédération des médecins de France et Le Bloc).

En conclusion, les choix politiques récents concernant le système de soins français paraissent toujours plus jacobins que libéraux : intégration progressive de la couverture sociale des indépendants dans le régime général, mise sous tutelle progressive des caisses de retraite des libéraux ou encore net favoritisme financier du secteur hospitalier public sur le privé [6]. Nous, libéraux, sachons tenir face aux difficultés tant est doux le goût de la Liberté.

Conclusion de la fable « Le loup et le chien » de Jean de la Fontaine (1668) :

« *Attaché ? dit le Loup : vous ne courez donc pas*
Où vous voulez ? Pas toujours, mais qu'importe ?
Il importe si bien, que de tous vos repas
Je ne veux en aucune sorte,
Et ne voudrais pas même à ce prix un trésor.
Cela dit, Maître Loup s'enfuit, et court encor. »

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] *https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F23458.* Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre), Ministère chargé de l'économie. Vérifié le 22 février 2017, consulté le 30 octobre 2017.

[2] Texte officiel et complet de la loi sur les assurances sociales. Loi du 5 avril 1928, modifiée par la loi du 30 avril 1930.

[3] Décret n° 60-451 du 12 mai 1960 relatif aux soins médicaux dispensés aux assurés sociaux.

[4] Carlioz P. Du syndicalisme à la convention. Histoire d'un fleuve pas si tranquille. Contact et commande auprès de l'auteur : syndicalisme.convention@carlioz.info. 2013.

[5] Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

[6] Pellet R. Établissements de santé et restes à charges. Les cahiers du SYNGOF 2017;110: 23-31.

Intérêts et inconvénients de l'exercice en secteur 1

E. PAGANELLI
(Tours)

Mots clés : bénéfice supérieur en secteur 2 ; le gynécologue, formé par le CES, prisonnier du secteur 1 ; revalorisation récente des tarifs opposables ; pouvoir pratiquer des soins de qualité

INTRODUCTION

À la lecture des revenus des gynécologues publiés depuis des années par la DREES et par la CARMF, tous les gynécologues ont un intérêt financier à s'installer en secteur 2.

Secrétaire générale du SYNGOF - Gynécologue médicale en secteur 1
46 rue de la Victoire - 37000 Tours

Correspondance : elizabeth.paganelli@wanadoo.fr

I. LES REVENUS D'ACTIVITÉ DES MÉDECINS LIBÉRAUX

La DREES recueille tous les trois ans les données relatives aux revenus complets des médecins exerçant en libéral, à travers les déclarations d'imposition sur le revenu, appariées aux données de l'assurance maladie.

En 2011, selon la DREES [1], les médecins ont des écarts de revenus différents selon leur secteur d'exercice et les gynécologues en secteur 2 déclarent un écart de 40 % avec leurs confrères de secteur 1.

En 2017, la DREES [2] fait un bilan des revenus des médecins libéraux entre 2011 et 2014. En 2014, les praticiens libéraux ou mixtes ont perçu un revenu d'activité globale* de 112 000 €. Les praticiens libéraux ou mixtes les mieux rémunérés (radiologues, anesthésistes et chirurgiens) dépassent les 180 000 €, soit plus du double que les généralistes et gynécologues du secteur 1 (72 100 €).

La DREES [2], dans son bilan publié en 2017, analyse une période plus longue (2005/2014) et note une progression annuelle des revenus de + 0,9 % pour l'ensemble des médecins avec, là encore, des écarts très significatifs : -0,7 % pour les gynécologues secteur 1 et -0,1 % pour les gynécologues secteur 2.

Figure 1 - Taux de croissance annuel moyen du revenu d'activité entre 2005 et 2014

En % (en euros constants)

	Taux de croissance annuel moyen 2005-2011			Taux de croissance annuel moyen 2011-2014			Taux de croissance annuel moyen 2005-2014		
	Ensemble	Secteur 1	Secteur 2	Ensemble	Secteur 1	Secteur 2	Ensemble	Secteur 1	Secteur 2
Omnipraticiens	**0,7**	**0,8**	**0,1**	**0,3**	**0,3**	**-0,3**	**0,6**	**0,6**	**-0,0**
Anesthésistes	2,9	2,2	2,8	-0,0	0,1	-1,4	1,9	1,5	1,4
Cardiologues	1,2	1,1	1,8	0,3	0,4	0,2	0,9	0,9	1,2
Chirurgien-ne-s	1,1	1,2	1,0	-0,9	0,4	-1,3	0,5	0,9	0,2
Dermatologues	1,4	1,4	1,4	-0,9	-1,1	-0,6	0,6	0,5	0,7
Gastro-entérologues	2,1	2,2	1,9	1,2	1,1	1,1	1,8	1,9	1,6
Gynécologues	-0,0	-0,9	0,2	0,1	-0,3	-0,2	0,0	-0,7	0,1
Ophtalmologues	2,8	1,6	3,1	0,3	-0,0	-0,1	1,9	1,1	2,1
Oto-rhino-laryngologistes	1,9	2,1	1,7	-0,3	0,1	-0,7	1,2	1,4	0,9
Pédiatres	-0,3	-0,6	0,1	-1,4	-1,1	-2,0	-0,7	-0,8	-0,6
Pneumologues	1,7	1,9	0,7	1,2	1,4	0,2	1,6	1,8	0,6
Psychiatres et neuropsychiatres	-0,7	-0,7	-0,8	-0,6	-0,4	-1,2	-0,7	-0,6	-1,0
Radiologues	0,9	0,8	0,8	1,3	1,2	1,0	1,0	1,0	0,9
Rhumatologues	1,5	1,4	1,4	0,1	0,5	-0,5	1,0	1,1	0,8
Stomatologues	1,0	0,6	1,4	-1,3	-1,9	-1,2	0,2	-0,2	0,5
Autres spécialistes	1,5	1,9	0,7	0,6	1,3	-0,8	1,2	1,7	0,2
Ensemble des spécialistes	**1,5**	**1,2**	**1,7**	**0,3**	**0,6**	**-0,3**	**1,1**	**1,0**	**1,0**
Ensemble des médecins	**1,2**	**0,9**	**1,9**	**0,3**	**0,3**	**0,3**	**0,9**	**0,7**	**1,4**

Champ • France métropolitaine.
Sources • INSEE-DGFiP-CNAMTS, exploitation DREES.

* Le revenu d'activité global cumule le revenu libéral et un éventuel revenu salarié.

II. L'HISTORIQUE DU SECTEUR 2

L'assurance maladie créée en 1945 sur les revenus du travail a pour socle la solidarité en matière de santé.

La première convention médicale en 1971 est fixée pour une durée de 5 ans.

En 1980, du fait du chômage croissant, les difficultés financières de la sécurité sociale ne permettent pas de revaloriser la consultation spécialisée (CS) pour le spécialiste ni la consultation (C) du médecin généraliste lors de la troisième convention.

En dehors des médecins qui ont droit à un dépassement permanent (DP), réservé à une minorité de notoriété reconnue, les autres médecins voient leurs tarifs bloqués au niveau fixé par la sécurité sociale.

La sécurité sociale rembourse sur la base du tarif d'autorité dont le niveau est très faible, voire symbolique, s'ils se déconventionnent.

Ce blocage, provoquant des tensions dans les négociations conventionnelles, amène la création, par le ministre en charge de la sécurité sociale, du secteur 2 ou secteur optionnel.

Le secteur 2 des années 1980, ouvert à tous les médecins, autorisait les praticiens à fixer librement leurs honoraires mais avec « tact et mesure ».

Le médecin en secteur 2 bénéficie d'une liberté de prix, tandis que le médecin en secteur 1 bénéficie d'exonérations de charges qui sont variables selon les années et les choix politiques.

L'attrait est tel que 20 % des médecins ont rejoint le secteur 2 entre 1985 et 1990.

Le patient est remboursé sur la base du tarif opposable, le reste à charge est supporté, ou non, par sa mutuelle.

L'attractivité du secteur 2 est tellement importante qu'en 1990, lors de la cinquième convention, le secteur 2 est gelé.

Il devient réservé aux médecins titulaires de titres hospitaliers (article 38-1-1 de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes). Les conditions d'installation en secteur 2 sont listées sur le site du Conseil de l'ordre des médecins [3].

Les gynécologues anciens CES (certificats d'études spécialisées), qui n'ont pas choisi le secteur 2 en première installation, seront définitivement prisonniers du secteur 1.

Seule possibilité, remplacer un gynécologue secteur 2 car le successeur exerce son remplacement sous le régime conventionnel de celui qu'il remplace.

Le contrat d'accès aux soins (CAS) a été instauré en 2013, pour enrayer l'augmentation des dépassements d'honoraires chez les médecins du secteur 2.

Mais les médecins enfermés en secteur 1, ayant les titres pour s'installer en secteur 2, ont pu aussi signer le contrat d'accès aux soins qui prévoit une limitation des dépassements.

La France voulant continuer dans la socialisation du risque de santé a débuté, dans la dernière convention [4], une revalorisation des tarifs opposables. Ces revalorisations devraient faciliter l'installation en secteur 1 ou permettre aux médecins éligibles au secteur 2 de signer le nouveau contrat de soins OPTAM (option pratique tarifaire maîtrisée) ou OPTAM-CO (option pratique tarifaire maîtrisée de chirurgie et d'obstétrique).

III. QUELS SONT LES INTÉRÊTS À S'INSTALLER EN SECTEUR 1

III.a. Le tiers-payant et les patientes défavorisées

Si le gynécologue s'installe dans des zones géographiques défavorisées, il peut prendre en charge toutes les patientes et être financé par les organismes. En effet, les patientes disposant de faibles ressources ou en situation de précarité ont des dispositifs spécifiques d'accès aux soins qui empêchent les dépassements d'honoraires mais qui paient le professionnel de santé.

L'aide médicale d'État (AME) ouvre droit à la prise en charge à 100 % des soins avec dispense d'avance de frais, même hors parcours de soins coordonnés.

La couverture maladie universelle (CMU) puis la CMU complémentaire (CMU-C), créées pour faciliter l'accès aux soins, ne permettent pas les dépassements, sauf exigence particulière. Au 31 décembre 2016, environ 4,91 millions de personnes affiliées au régime général bénéficient de la CMU-C, mais avec des disparités car il y a 32,3 % de bénéficiaires de la CMU-C dans les DOM contre 4,5 % en Bretagne.

Comme les cotisations (URSSAF, CAF, ASV) en secteur 1 sont inférieures à celles du secteur 2, ces médecins qui prennent en charge les patientes en CMU (ou les interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicamenteuses) gagnent dans ce contexte un peu plus que les

secteurs 2. À noter qu'en secteur 1, le médecin qui pratique des IVG médicamenteuses est mieux rémunéré car le tarif des IVG est bloqué.

Le tiers-payant doit devenir un droit pour tous les Français à partir du 1er décembre prochain. Toutefois, la loi ne prévoit pas de sanctions pour les médecins refusant d'appliquer la réforme, que le Conseil constitutionnel a limitée à la seule part remboursée par la sécurité sociale.

Le gynécologue en secteur 1 peut faire le tiers-payant très facilement sur de nombreux actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) et sur des consultations.

Le suivi des grossesses et le post-partum, l'infertilité avec l'article 322-3-12 du Code de la sécurité sociale, les pathologies gynécologiques en ALD et l'IVG sont à 100 %. Quand le tiers-payant ne concerne pas la part mutuelle, le médecin peut tirer un avantage à ne pas faire régler la patiente. C'est souvent un gain de temps.

III.b. La revalorisation des tarifs opposables

La France, voulant favoriser l'accès aux soins en secteur 1, a débuté une revalorisation des tarifs opposables. Pourtant, dans leur rapport annuel sur la sécurité sociale, dévoilé le 20 septembre 2017, les experts de la Cour des comptes fustigent la « tarification figée » des actes techniques (CCAM) et le caractère inefficace des conventions médicales pour corriger les écarts de rémunérations entre spécialités « qui se renforcent ». La Cour recommande de réviser activement la nomenclature des actes techniques en fonction de leur valeur médico-économique mieux objectivée.

En s'installant en secteur 1, le gynécologue médical doit bien connaître le tarif des actes de la CCAM et les associations possibles. Il doit pratiquer l'échographie gynécologique de routine pour pouvoir associer des actes. Il existe peu d'actes associables aux consultations. Il doit apprendre à orienter sa pratique professionnelle en fonction des revalorisations tarifaires.

Le gynécologue en secteur 1 doit bien connaître les conditions d'avis ponctuel de consultant dans le cadre du parcours de soins [5]. Les patientes en gynécologie sont en accès direct seulement pour la contraception, la consultation de prévention, le suivi de la grossesse et l'IVG médicamenteuse. Il peut orienter son activité sur des consultations adressées par les médecins traitants.

L'acte C2 disparaît au profit de l'APC (acte ponctuel de consultant), 48 € le 1er octobre 2017 et 50 € le 1er juin 2018.

Il doit privilégier les consultations complexes, revalorisées au 1er novembre 2017 (première consultation de contraception et prévention, première consultation de stérilité et pathologie endocrinienne de la grossesse).

Le gynécologue en secteur 1, en 2018, doit pouvoir garder des créneaux pour les urgences adressées par les médecins traitants. Il bénéficiera alors de la MCU (majoration de consultation urgente) si la patiente est vue dans les 48 heures.

IV. QUELS SONT LES INCONVÉNIENTS À S'INSTALLER EN SECTEUR 1 ?

De nombreuses consultations complexes, longues, difficiles sont toujours payées 30 €.

Le suivi des grossesses à haut risque est au même tarif que le suivi des grossesses normales.

Il est très difficile financièrement de prendre en charge les couples infertiles qui nécessitent des consultations complexes répétitives avec de nombreux appels téléphoniques ou contacts par mail.

La revalorisation des consultations complexes débute en 2017 mais elle ne concerne souvent qu'une seule consultation revalorisée.

De nombreuses patientes qui ont pris rendez-vous avec un spécialiste souhaitent que leur gynécologue prenne son temps pour ce rendez-vous si intime. La Haute Autorité de santé (HAS) recommande aussi des longues consultations pour élargir le choix contraceptif, améliorer l'IVG et sa prévention, améliorer la consultation prénatale, répéter la prévention des risques sexuels.

Les femmes et les couples ont souvent beaucoup de questions et de problèmes à régler en une seule fois. Mais le gynécologue en secteur 1 a des tarifs bloqués. Il n'a pas cette liberté. Doit-il proposer à la patiente plusieurs rendez-vous pour répondre à toutes ses questions ?

CONCLUSION

S'il a les titres pour s'installer en secteur 2, le gynécologue doit choisir le secteur 2 (avec OPTAM ?).

Tous les chiffres des revenus des gynécologues sont sans appel.

S'il s'installe dans des zones défavorisées, comme les départements d'Outre-mer ou les zones déficitaires, il peut s'installer en secteur 1, en espérant que le ministère poursuive la revalorisation des tarifs opposables pour permettre l'installation de gynécologues de ville en secteur 1 sur tout le territoire. S'il s'installe en secteur 1 dans des zones défavorisées, le gynécologue peut profiter d'aides financières comme le CAIM (contrat d'aide à l'installation des médecins).

Mais que souhaitent les femmes ?

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Bellamy V. Les honoraires des professionnels de santé libéraux entre 2008 et 2010. Drees 2011. *www.sfcd.fr/content/files/ Dress%20 honoraires%20pro%20santé%20208%202010.pdf*

[2] Les revenus des médecins libéraux. Drees 2016. *drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche7-3.pdf*

[3] Conseil de l'Ordre des médecins ; Conditions d'accès au secteur 2. *https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1639*

[4] Convention parue dans Les Cahiers SYNGOF N° 109 de juin 2017.

[5] Texte C2 paru dans Les Cahiers SYNGOF N° 93 de juin 2013.

Pourquoi je choisis le secteur 2 et l'OPTAM ou l'OPTAM-CO

B. DE ROCHAMBEAU
(Brou-sur-Chantereine)

Mots clés : exercice libéral, convention médicale, tarifs maîtrisés

I. LE CHOIX DU SECTEUR 2 (S2) CONVENTIONNEL EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE

Pouvoir fixer librement ses honoraires, c'est :
– choisir son rythme de travail ;
– se donner les moyens de la qualité ;
– valoriser son activité à un niveau que l'assurance maladie n'assure pas ;
– donner à l'acte médical une valeur en fonction de son contenu ;
– s'interroger en permanence sur la valeur de son travail.

Président du SYNGOF
Hôpital privé de Marne Chantereine - Rue Marie Curie - 77177 Brou-sur-Chantereine

Correspondance : bdr@club-internet.fr

Pour la patiente, c'est :
– le choix de la différence ;
– un effort financier, parfois ;
– une attente de qualité, toujours.

II. CONDITIONS D'ACCÈS AU S2 POUR LES NOUVEAUX GYNÉCOLOGUES-OBSTÉTRICIENS

– Titres qualifiants : à consulter en addendum à la fin du texte.
– Lors de la première installation, pas possible après un choix initial de secteur 1.
– Demande auprès de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de son lieu d'exercice.
– Choix d'une assurance maladie des indépendants (RSI) et déclaration à l'URSSAF.
– Pas de contrainte géographique conventionnelle ou réglementaire (agence régionale de santé (ARS)).

III. LA COTATION DES ACTES EN SECTEUR 2

Le gynécologue-obstétricien (GO) S2 fixe librement ses honoraires avec tact et mesure.

La convention qu'il passe avec l'assurance maladie (assurance obligatoire pour les patientes) lui impose de coder ses actes en fonction de la nomenclature en vigueur :
– la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) qui concerne les actes cliniques ;
– la classification commune des actes médicaux (CCAM) qui concerne les actes techniques.

Une règle de base veut que les actes cliniques ne peuvent se cumuler avec les actes techniques ; il y a des exceptions.

Le remboursement des actes des S2 est moins important que celui des actes des S1.

Les patientes sont remboursées par l'assurance maladie et les assurances complémentaires en fonction de ce codage.

Les contrats de complémentaires dits « responsables » plafonnent, depuis 2016, les remboursements des secteurs 2 au maximum à 100 % au-delà du tarif opposable.

IV. LES ACTES EN SECTEUR 2, PARFOIS AU TARIF OPPOSABLE

La convention que signe tout nouvel installé prévoit des règles de solidarité financière pour les patientes les plus fragiles financièrement : tarifs opposables (S1) et tiers-payant obligatoire :

– les patientes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) ;

– les titulaires de l'aide à la complémentaire santé (ACS).

Chaque fois qu'il le décide, le médecin peut facturer ses actes au tarif opposable (S1).

Chaque fois que le médecin de secteur 2 pratique ses actes au tarif opposable, il paye la totalité des charges sociales (alors que le S1 n'en finance que < 2 %).

V. LES REVENUS DU MÉDECIN LIBÉRAL S2

La recette de l'activité médicale constitue un chiffre d'affaires (CA).

Ce chiffre d'affaires est soumis à cotisations sociales obligatoires (charges sociales (CS) personnelles : assurance maladie, maternité, URSSAF, retraite) qui sont fonction de ce chiffre d'affaires, en moyenne 30 %.

Les autres frais professionnels (FP), varient de 20 à 40 % ou plus du CA, selon les conditions de l'installation.

Le bénéfice (CA - (CS + FP)) constitue le gain net du médecin (équivalent du salaire net) sur lequel il sera imposé. Au total, en moyenne 30 % du CA.

VI. OPTAM ET OPTAM-CO : OPTION CONVENTIONNELLE DE 2017

L'option à tarifs maîtrisés (OPTAM) pour les chirurgiens et obstétriciens (OPTAM-CO), négociée en 2016, est proposée aux médecins de secteur 2 pour diminuer les dépassements des S2.

Tout en restant en secteur 2 à honoraires libres, le médecin signataire accepte :

– de ne pas avoir un dépassement annuel moyen > 200 % (80 % des S2) ;
– de brider l'augmentation de ses tarifs pour une durée limitée de 1 an, renouvelable 3 ans.

Il garde la capacité à fixer ses tarifs librement, acte par acte, mais s'engage à une moyenne annuelle qui ne peut croître que dans la limite de la moitié des augmentations qu'aura effectué la sécurité sociale (SS) sur les tarifs opposables.

Les tarifs chirurgicaux et d'accouchements, cette première année 2017, ont augmenté de 8,5 %. L'augmentation des honoraires chirurgicaux des signataires ne pourra pas dépasser 4,25 %. Les tarifs des consultations augmenteront aussi en 2017 et 2018 et le même raisonnement s'applique.

Il s'engage, aussi, à ne pas diminuer sa part d'actes réalisés au tarif opposable.

Il peut sortir de cette option et revenir en S2 à tout moment.

VII. OPTAM-CO : OPTION CONVENTIONNELLE DE 2017

En contrepartie de cette maîtrise tarifaire, l'assurance maladie applique les barèmes tarifaires des S1 (plus élevés) aux S2 signataires.

Les tarifs sont réévalués et comprennent ainsi le paiement des charges sociales obligatoires pour tous les actes réalisés au tarif opposable, payées l'année d'après pour les OPTAM, déjà injectées dans les tarifs des OPTAM-CO.

L'aide au paiement de la prime d'assurance RCP passe au tarif des S1.

En chirurgie, comme pour les accouchements, la majorité des tarifs opposables des actes lourds a augmenté de 20 % au 20 juin 2017 pour les secteurs 2 qui prennent l'OPTAM-CO. Il s'agit de la plus grosse augmentation jamais réalisée dans nos spécialités par l'assurance maladie.

VIII. OPTAM-CO POUR LES PATIENTES

La convergence de l'augmentation des tarifs opposables et de la moindre augmentation (50 %) de la totalité des tarifs fait mécaniquement baisser la part des honoraires non pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Parce que les contrats d'assurance complémentaires dits « responsables » (98 % des contrats santé des salariés) ne plafonnent pas systématiquement les remboursements des actes des signataires de l'OPTAM-CO, les patientes de ces médecins sont mieux remboursées de leurs soins de santé.

IX. OPTAM-CO DES NOUVEAUX INSTALLÉS

Les nouveaux installés s'engagent sur une pratique tarifaire régionale dans leur spécialité. Ils auront immédiatement la capacité à pratiquer les mêmes honoraires que leurs confrères de la région.

Pour ceux qui intègreront un groupe de praticiens qui a une pratique tarifaire commune, ils pourront demander à bénéficier de cette pratique tarifaire, si celle-ci est inférieure ou égale à la pratique régionale.

Les GO libéraux qui travaillent en plus à temps partiel dans un établissement privé participant au service public hospitalier (PSPH) comme libéraux, pourront comptabiliser leur activité réalisée dans ces établissements à tarif opposable.

X. CONCLUSION : JE M'INSTALLE EN S2 OPTAM-CO

Je refuse les conditions de sous-financement de l'assurance maladie qui me contraindraient à l'abattage et à la dépendance de l'unique financeur : l'assurance maladie.

Je reste libre de choisir mes conditions de travail avec des tarifs adaptés à mon activité et à ma patientèle.

Mon travail est reconnu à une réelle valeur, non déconnectée de la réalité des coûts.

Je suis un entrepreneur libéral responsable et le volume de travail n'est pas la seule variable d'ajustement des finances de mon entreprise.

Pour que mes patientes puissent bénéficier de mes soins sans difficultés financières, je souscris à l'OPTAM-CO.

Je reste vigilant et me syndique pour réagir à toute situation imprévue qui menacerait ma liberté d'entreprendre.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Addendum : extraits de la convention médicale de 2016

38.1.1 Titres donnant accès au secteur à honoraires différents

Peuvent demander à être autorisés à pratiquer des honoraires différents, les médecins qui, à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente convention, s'installent pour la première fois en exercice libéral dans le cadre de la spécialité qu'ils souhaitent exercer et sont titulaires des titres énumérés ci-après, acquis en France dans les établissements publics de santé ou au sein de la Faculté libre de médecine de Lille. Les titres hospitaliers publics sont :

- ancien chef de clinique des universités - assistant des hôpitaux dont le statut relève du décret n° 84-135 du 24 février 1984 ;
- ancien chef de clinique des universités de médecine générale dont le statut relève du décret n°2008-744 du 28 juillet 2008 ;
- ancien assistant des hôpitaux dont le statut est régi par les articles R. 6152-501 et suivants du Code de la santé publique ;
- médecin des armées dont le titre relève du chapitre 2 du décret n° 2008-933 du 12 septembre 2008 portant statut particulier des praticiens des armées - praticien hospitalier nommé à titre permanent dont le statut relève des articles R. 61521 et suivants du Code de la santé publique ;
- praticien des hôpitaux à temps partiel comptant au minimum cinq années d'exercice dans ces fonctions et dont le statut relève des articles R. 6152-201 et suivants du Code de la santé publique.

38.1.2 Procédure d'équivalence de titres

Les médecins disposant des titres suivants peuvent également accéder au secteur à honoraires différents sous réserve, d'une part, de la reconnaissance de l'équivalence de ces titres avec les titres hospitaliers publics définis ci-dessus et, d'autre part, de s'installer pour la première fois en exercice libéral dans le cadre de la spécialité médicale qu'ils souhaitent exercer. Cette équivalence des titres est reconnue par la caisse primaire d'assurance maladie du lieu d'implantation du cabinet principal du médecin conformément aux décisions de la Caisse nationale d'assurance maladie, après avis du Conseil national de l'ordre des médecins et en tant que de besoin, des services ministériels compétents.

Titres pouvant faire l'objet d'une procédure d'équivalence avec les titres hospitaliers publics :

– titres acquis en France dans les établissements de santé privés d'intérêt collectif ou dans les établissements relevant d'une collectivité d'outre-mer.

Convention médicale juillet 2016 82 :

– titres acquis à l'étranger dans les établissements hospitaliers situés sur un territoire concerné soit :
  • par le régime de reconnaissance des qualifications professionnelles de l'Union européenne mise en place par la directive 2005/36 ;
  • par l'arrangement franco-québécois du 25 novembre 2011 en vue de la reconnaissance mutuelle des qualifications professionnelles des médecins.

Pendant la durée de cette procédure visant à reconnaître l'équivalence des titres, le médecin est autorisé à exercer en libéral sous le régime de la présente convention. Il exerce alors à titre transitoire dans le secteur à honoraires opposables. Dans le cas où l'équivalence des titres est reconnue, le médecin a alors la possibilité de choisir son secteur d'exercice conventionnel.

Pour bénéficier du droit d'appliquer des honoraires différents, le médecin doit, dès la date de sa première installation en exercice libéral :

– déclarer, à la caisse primaire d'assurance maladie du lieu d'implantation de son cabinet principal, sa volonté de bénéficier du droit de pratiquer des honoraires différents ;
– informer simultanément de sa décision, par écrit, l'URSSAF dont il dépend ;
– indiquer dans les mêmes conditions le régime d'assurance maladie dont il souhaite relever.

Le médecin autorisé à pratiquer des honoraires différents peut revenir sur son choix à tout moment et opter pour le secteur à honoraires opposables. Dans ce cas, il en informe la caisse primaire du lieu d'implantation de son cabinet principal.

Situation de l'exercice en secteur privé par un praticien hospitalier

Par dérogation, l'exercice d'une activité libérale par les praticiens statutaires temps plein hospitaliers exerçant dans les établissements publics de santé, dont le statut est défini dans le Code de la santé publique, n'est pas assimilé à une première installation en libéral au sens de la présente convention.

Responsabilité des gynécologues obstétriciens

J. MARTY
(Albi)

Mots clés : gestion des risques, dossier médical informatisé

INTRODUCTION

Peu de spécialités médicales sont aussi confrontées à la mise en jeu de leur responsabilité que la gynécologie obstétrique. Tant que l'accouchement était dangereux et son issue incertaine, l'accoucheur bénéficiait d'une quasi-immunité. Depuis que la médecine a progressé, permettant une régression de la mortalité maternelle et de la morbi-mortalité néonatale, toute grossesse doit être un enchantement, toute naissance difficile est suspecte. Cette évolution des mentalités s'est faite en cinquante ans et nous n'avons pas su tirer toutes les leçons de cette mésaventure collective. Nous nous prêtons, dans cet article, à l'exercice de dégager 10 déterminants à bien connaître pour nous préparer à ces jours où nous y serons confrontés.

1 rue Père Colombier - 81000 Albi

Correspondance : j.marty@outlook.fr

I. L'INFORMATION DES PATIENTS

En cas de sinistre, une insuffisance d'information auprès de la patiente est souvent reprochée. Depuis la loi Kouchner de 2002, nous ne prenons plus en charge chaque patiente selon ce que nous estimons bon pour elle. C'est la patiente qui est juge de ses intérêts médicaux. C'est à elle d'accepter ou de refuser les soins que nous lui détaillons.

Nous sommes donc jugés pour la qualité du partage d'information **par notre conversation** avec la patiente : son état, les chances et les risques des solutions médicales, à chaque étape. Nous devons rédiger l'équivalent d'un procès-verbal de chacun des entretiens : nos informations, ses réponses, le délai qui lui est laissé pour qu'elle se décide librement. Le courrier au médecin ou la note remise à la patiente sont les meilleurs supports pour prouver la qualité de l'information à laquelle le patient à toujours droit.

II. LA DÉFENSE ACTIVE

Si vos soins peuvent déboucher sur un contentieux, ne faites pas le dos rond en espérant que la providence vous épargnera d'un jugement douloureux, voire infamant. Le contentieux est un défi auquel nous devons nous confronter en fourbissant nos arguments et en respectant la scénographie.

– Dans l'information que vous devez à votre patiente après le constat de complications, montrez de la lucidité et du professionnalisme mais aucune repentance sur ce que vous avez fait ou pas. Surtout ne présentez pas d'excuses qui sont un aveu de faute. Votre réponse doit être votre contrariété et votre compassion pour l'état de la patiente. Mais vous n'atténuerez rien par l'expression de sentiments sur vous-même ou votre équipe.

– Dans toutes les situations médicales qui pourraient conduire à un contentieux, faites une copie du dossier médical et infirmier, toutes les pièces incluses, surtout sans rien en changer. Mettez tout cela en lieu sûr et sur plusieurs supports dont un PDF. Si quelqu'un le perdait au cours de manipulations à venir, vous auriez cette copie pour vous défendre.

– Après un accident, avant tout contentieux, dès que vous en pressentez le risque, rédigez un projet de rapport circonstancié. Il doit relater les événements successifs dans un style télégraphique sans subjectivité. Il doit prouver que vous êtes rationnel et respectueux des règles : une date-heure, un fait, l'explication qui s'impose la plus sobre possible.

– Lorsque vous en venez à votre attitude qui pourrait être critiquée, ne vous fondez pas sur votre seule culture et votre expérience, retrouvez à tout prix les références médicales qui au contraire les justifient objectivement. Un article de revue de dossiers de la complication concernée sera essentiel pour l'expert mais constituera, avant cela, un support lors de l'entretien d'explication que vous devez à votre patiente.

– Si l'accident concerne toute l'équipe de soins, provoquez très tôt une réunion de toute l'équipe avec la direction. Les arguments de ce support bibliographique vous aideront. C'est un rapport circonstancié d'équipe que vous devez établir et faire signer par tous les participants, signature qui au moins atteste de leur présence. Ce n'est pas la démarche qualité d'une réunion de morbi-mortalité (RMM). Confrontez vos points de vue sur l'enchaînement des faits et des données d'examen dans la sobriété pour sortir un document de synthèse. Si malheureusement le rapport ne peut pas être consensuel, mentionnez les différences. L'équipe l'explicite et l'assume. C'est bien plus facile d'accorder vos visions du déroulement des événements et préparer vos arguments face aux contradictions avant d'être sous la pression du contentieux.

III. LA DÉCLARATION DE SINISTRE

La déclaration de sinistre à l'assureur doit intervenir obligatoirement au moment de l'ouverture du contentieux par la patiente. C'est-à-dire lorsque vous êtes assigné ou lorsque vous recevez de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) l'information du début de la procédure. Pour une conciliation au Conseil de l'Ordre, ce n'est pas obligatoire puisqu'il n'y a pas encore de demande d'indemnisation. Mais il n'y a que des avantages à prendre les

devants pour envisager les conditions de la défense avec un expert que l'assureur peut financer dès que le contentieux est prévisible. Vous pouvez d'emblée le demander et en apprécier la qualité.

C'est le moment de remettre à l'assureur le rapport circonstancié qu'il est bon de faire relire par un confrère rompu à cet exercice qui contrôlera la logique des attitudes et l'absence de subjectivité. Le syndicat peut vous y aider.

IV. LA PRIME

La confiance avec l'assureur est la règle lors de la défense d'un dossier, alors que dans la discussion de la prime d'assurance il faut savoir négocier, éventuellement avec l'aide du syndicat. Chaque fois qu'un professionnel de soins souscrit une assurance en responsabilité c'est pour couvrir les indemnisations d'un préjudice dont il pourrait être responsable et qui excèderait sa capacité financière. De leur côté, les assureurs vendent toujours leurs contrats d'assurance pour un montant global le plus élevé possible. Les obstétriciens souffrent de l'absence de concurrence. Ils ne sont qu'un millier à porter les risques spécifiques de l'obstétrique. L'aide du syndicat durant l'étape de négociation peut être précieuse.

V. LE SECRET

Si la mutualisation des risques était le seul fondement de l'assurance, tout se ferait dans la transparence. Le métier d'assureur s'exerce, au contraire, dans le secret comme tout commerce concurrentiel. Secret des traités de réassurance par lesquels les assureurs se déchargent confidentiellement d'une part de leur risque contre une part des primes que vous avez versées. Secret vis-à-vis du client, qui doit croire que sa prime est justifiée par ses risques, alors que cette prime obéit à la loi du marché. Secret de l'État, qui profite des assureurs pour financer la dette publique. En effet, sous prétexte de garantir la capacité de l'assureur de couvrir les indemnités qu'il doit pour le compte de leurs clients, l'État impose aux assureurs de garder des fonds propres que les compagnies apportent largement dans les placements d'État. C'est

pourquoi l'État protège les assureurs dans leur relation avec les assurés. Au syndicat de faire partager les informations.

VI. L'AIDE À L'ASSURANCE

Lorsqu'en 2006, par un arrêt d'activité, nous avons refusé la croissance inexorable de nos primes, l'État a préféré que la sécurité sociale paie 66 % de notre assurance en secteur I ou 55 % en secteur II plutôt que de passer à une mutualisation des risques par l'ONIAM qui aurait mis hors-jeu les assureurs à moindres frais pour les soignants et la sécurité sociale. L'aide à l'assurance représente une dépense de 30 M€, toutes spécialités confondues, et moins de 10 M€ pour les gynécologues obstétriciens. Sont éligibles les gynécologues-obstétriciens qui ont un rapport actes à risque/actes CCAM > 1/2. Certains obstétriciens font jusqu'à 200 accouchements par an mais en sont privés. C'est absurde, mais nous ne parvenons à faire attribuer l'aide dès lors que le nombre d'accouchements est suffisant pour que l'assureur impose les tarifs de prime de l'obstétrique. Par contre, le mode de calcul actuel ouvre les droits à l'aide pour des activités qui ne les justifient pas. Aucune démonstration logique ne s'impose à l'administration, dès lors que le groupe professionnel qui la porte renonce à faire pression sur elle par des mouvements sociaux.

VII. LES TROUS DE GARANTIE

En 2002, les assureurs ont souhaité se refaire financièrement sur notre dos et ont obtenu de l'État un changement des règles d'assurance. Nous avons été spoliés de la couverture vis-à-vis des actes passés. Il nous a fallu nous assurer une seconde fois pour les contentieux de ces actes qui seraient ouverts plus tard. Les assureurs ont obtenu que nos garanties soient plafonnées pour des risques financiers imprévisibles, du fait du décalage de 20 à 30 ans entre la déclaration du sinistre et la fixation de son indemnisation. Il nous a fallu attendre 2012 pour combler, par le fonds de garantie des dommages consécutifs à des actes de prévention, de diagnostic ou de soins dispensés par des professionnels de santé (FAPDS), les trous de garantie ainsi créés, un

fonds financé par tous les soignants. Mais l'administration n'a pas pris en compte les dossiers de 2002 à 2011, à partir desquels, pourtant, le besoin de ce fonds avait été établi. Là encore, quel que soit le gouvernement, faute de volonté d'établir un rapport de force en notre faveur, nous ne parvenons pas à la couverture par le FAPDS de la vingtaine de confrères menacés de ruine.

VIII. L'ÉCART ENTRE PRIMES ET INDEMNISATIONS

Les enjeux financiers globaux de l'assurance en responsabilité civile médicale (RCM) sont, eux aussi, secrets. Les rapports de l'Autorité de contrôle prudentielle et de résolution (ACPR) ne sont pas publics. Nous savons cependant qu'en 2015, les 657 976 contrats en RCM représentent une collecte de 544 M€ de primes, pour des sinistres provisionnés à 496 M€ toutes charges comprises. Soit un rapport sinistre à prime de 93 %. Mais les indemnisations réellement versées par les compagnies privées, pour les sinistres clos, se limitent à 114 M€ par an et ce chiffre est stable (rapport de l'Observatoire du risque médical (ORM) pour les 6 années de 2009 à 2014.) Dans notre spécialité, le rapport sinistre à prime est de 75 % en 2015. Mais ce rapport est très volatile, car un seul accident grave dans l'année, qui peut atteindre 11 M€, le modifie considérablement. La part réellement déboursée en obstétrique restera longtemps inconnue puisque tout en retarde la connaissance. La consolidation n'intervient pas avant que le nouveau-né n'ait atteint sa majorité. Les indemnisations prennent la forme de rentes dont l'extinction dépend de la durée de vie.

IX. SHAM ET BRANCHET

Heureusement nous avons de bonnes relations avec nos deux assureurs exclusifs Sham et Branchet, qui nous permettent d'analyser les sinistres et notamment les plus graves. Actuellement, des deux, c'est Sham qui nous apporte les conditions commerciales de loin les plus acceptables. Il assure les praticiens jusqu'à 70 ans. Il ne pose pas au syndicat de problème de sélection de portefeuille et ses tarifs sont nettement moindres, en dessous du plafond de prise en charge pour

l'aide à l'assurance. Rien dans notre expérience ne nous a montré que la couverture de l'établissement et du praticien par Sham posait un problème. Au contraire, la stratégie de défense globale du dossier l'emporte sur la défausse de l'établissement sur le dos du médecin. La défausse de l'un sur l'autre fait habituellement condamner les deux.

X. L'EXPERTISE

Nous n'avons pas à attendre de progrès seulement de l'administration. Nous devons intervenir pour réduire les risques des expertises.

Nous serons déjà efficaces en diffusant les derniers travaux de la *Task Force* sur la paralysie cérébrale qui est la source des sinistres les plus graves. Les conclusions de ces travaux anglo-saxons n'ont pas suffisamment pénétré les références de nos experts : Gynerisq s'emploie à les diffuser :

- il n'y a pas de paralysie cérébrale d'origine obstétricale sans encéphalopathie néonatale : le dossier médical apporte-t-il ou non la preuve d'une encéphalopathie néonatale ? ;
- l'encéphalopathie néonatale peut avoir d'autres diagnostics étiologiques que l'anoxie. Ont-ils été suffisamment recherchés par l'équipe pédiatrique ? Est-ce que la prise en charge pédiatrique a été optimale ? ;
- la cause anoxique n'est pas forcément fautive. La preuve est-elle réellement apportée qu'une anoxie est, ici, la conséquence d'une faute ?

Mais on ne fera pas l'économie d'une campagne pour une remise en cause des méthodes d'expertise qui restent amarrées aux principes de la médecine du XIXe siècle.

- Alors qu'aujourd'hui aucune décision stratégique médicale majeure ne peut se prendre sans référence à un protocole et sans concertation pluridisciplinaire pour l'appliquer, l'expertise reste un exercice, le plus souvent solitaire, d'un expert avec l'autorité que le juge lui a déléguée. Il est anachronique que l'expert n'ait pas à démontrer les sources de son savoir, et que le juge puisse se satisfaire de l'intime conviction de l'expert.

– Alors que la pratique médicale est aujourd'hui contrôlée, ne serait-ce que par le Conseil de l'Ordre, aucun contrôle de la valeur médicale de l'expertise n'existe. Il est juste possible de la contester devant le juge qui n'a lui-même aucune compétence médicale pour l'évaluer. Il n'est pas possible de traduire un expert pour expertise fautive devant la commission de discipline sans l'accord du Conseil de l'Ordre ou des autorités administratives.

– Oui, la médecine doit obtenir un renouvellement de l'expertise à l'image de son évolution : non, ce ne peut être une labellisation des experts qui ne ferait que renforcer la suprématie de l'argument d'autorité, alors que ce dernier est discrédité par l'échelle des niveaux de preuves qui hiérarchise le savoir médical depuis la fin du XXe siècle.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

L'exercice en établissement privé : l'importance du contrat d'exercice

E. Peigné
(Villefranche-sur-Saône)

Mots clés : contrat médecin clinique, redevances, exclusivité, préavis

INTRODUCTION

– En 2017, on compte en France 1 030 établissements de soins privés à but lucratif. Ils emploient 4 000 salariés. Quarante mille médecins libéraux y travaillent [1].
– Les médecins libéraux y exercent de manière exclusive ou non, leur cabinet est au sein de l'établissement ou non, leur activité y est épisodique ou permanente.
– Pendant la période 1980 à 2000, les cliniques se sont regroupées parfois, mais de très nombreuses ont été rachetées par des groupes financiers régionaux et surtout nationaux, voire étrangers.

Polyclinique du Beaujolais - 120 ancienne route de Beaujeu - 69400 Arnas

Correspondance : emmanuel.peigne@orange.fr

– Les contrats des praticiens, propriétaires de leurs cliniques, se sont imposés aux groupes financiers acheteurs. Ils étaient globalement très protecteurs pour les médecins. Les médecins intégrés depuis dans les cliniques des groupes doivent signer des contrats « imposés » par les cliniques, dont les équilibres sont très différents.
– Le Comité de liaison et d'action de l'hospitalisation privée (CLAHP) réunit la Fédération de l'hospitalisation privée (FHP) et les syndicats des médecins libéraux. Il a publié des recommandations le 24 février 1974. Depuis de très nombreuses réunions de réactualisation ont été organisées sans aboutir. Entre 1974 et 2017, la stratégie des dirigeants de la FHP a beaucoup évolué.
– L'article 83 du Code de déontologie, et l'article L 41.13-9 du Code de santé publique, rendent obligatoire la signature d'un contrat écrit entre le médecin et l'établissement de soins dans lequel il travaille.

I. PRINCIPES DU CONTRAT

I.a. Il doit être écrit [2]

– Le Code de déontologie et le Code de la santé publique déjà énoncés le précisent.
– Si la clinique le refuse, le praticien doit adresser une lettre recommandée avec accusé de réception à la clinique, lettre qui en attestera en cas de litige.
– Seront ainsi précisés sa durée déterminée ou indéterminée, son caractère « privilégié » ou non, le montant des redevances, les conditions de sa rupture, sa cessibilité.
– Il s'impose si le médecin exige un « exercice privilégié ». Il devra alors être modifié à chaque évolution de la pratique ou éventuelle association.
– Le reste des clauses est plus classique, se référant au contrat type du Conseil de l'Ordre des médecins [3]. Mais chacune doit être étudiée, et éventuellement discutée.
– Le Conseil départemental de l'Ordre des médecins doit en avoir communication [4].

– Mais il est plus souvent maintenant verbal. Il est alors à durée indéterminée. En cas de litige, les juges se réfèreront au contrat type du Conseil de l'Ordre. La contestation sur la durée de préavis et les préjudices éventuels de la rupture pour les deux parties se feront sur cette même référence.

I.b. Clauses liées à la déontologie

– L'absence de subordination est à l'origine de ces clauses.
– Le secret médical, l'indépendance de prescription et de pratique professionnelle, le libre choix du patient sont les principaux articles.
– Il ne peut y avoir de clause de rentabilité.
– La permanence des soins est inscrite ; le principe des urgences et des gardes est organisé, d'autant plus si l'établissement participe à l'exécution du service public hospitalier.
– Le remplacement en cas d'absence ou de maladie.

I.c. Clauses liées à la sécurité de l'exercice professionnel et aux contraintes imposées à la clinique

– Obligation d'une assurance en responsabilité civile professionnelle couvrant précisément l'activité médicale.
– Dossier médicaux dont les conditions sont définies dans le décret du 30 mars 1992.
– Le contrat doit préciser les conditions de participation du praticien aux obligations de la clinique, concernant la certification et l'évaluation médicale selon l'article L.6113-3 du Code de santé publique. Il en est de même pour la mise en œuvre des vigilances et de la lutte contre les infections nosocomiales.

I.d. Clauses financières

– Les frais de gestion des dossiers et des honoraires doivent être précisés. Le coût réel doit être la base des calculs.
– Honoraires : la facturation incombe à la clinique par l'intermédiaire du bordereau informatique de transmission dit « S3404 », transmis aux caisses d'assurance maladie. Les praticiens doivent s'organiser pour le recouvrement de leurs honoraires, ou

individuellement, ou dans le cadre d'un compte mandataire les regroupant au sein de l'établissement, voire par l'intermédiaire d'un groupement d'intérêt économique (GIE). Les nouvelles conventions médicales interdisent que le compte mandataire soit au nom de la clinique ou de l'un de ses employés.
– La clinique reçoit des « forfaits couvrant les frais occasionnés par l'utilisation d'un secteur opératoire ou interventionnel, avec mise à disposition des moyens techniques et humains à la réalisation des actes » selon le décret 2001-356 du Code de la sécurité sociale du 23 avril 2001. La prise en charge de l'aide opératoire incombe au praticien.
– Le principe de la transparence financière s'impose et pourra être opposable.

II. L'IMPORTANCE DU CONTRAT

Elle découle de tout ce qui vient d'être exposé, dans toute sa complexité, mais :
– il organise l'exercice professionnel du médecin, il ne pourra pas être mis en défaut par la clinique en cas de contestation sur les dossiers, la permanence des soins, les gardes ;
– il protège le médecin pour les clauses financières, les concurrences, les préavis, la rupture du contrat ;
– il sera la base retenue par les tribunaux face à la clinique ;
– le médecin devra rencontrer la commission médicale d'établissement en cas de difficulté lors de sa négociation avec la clinique ;
– la complexité du contrat nécessite une aide juridique spécialisée lors de sa négociation. L'investissement ne sera jamais regretté [4].

III. LES PROBLÉMATIQUES EN SUSPENS

– Les cliniques ne proposent souvent plus de contrat. Le contrat du Conseil de l'Ordre des médecins sera alors la base dans un éventuel conflit, avec ses imprécisions quant à l'exercice spécifique du médecin mis en cause.

– Voire, les cliniques proposent un contrat dont certaines clauses sont, de façon évidente, très en retrait par rapport au contrat du Conseil de l'Ordre.
– Le compte mandataire, encore effectif dans de nombreuses cliniques, doit disparaître au profit d'un GIE lourd à mettre en place.
– Les juges sont tentés de protéger l'exploitation de la clinique par rapport à un montant d'indemnisation qui paraîtrait important.
– L'accès des sages-femmes libérales aux plateaux techniques remet en cause nos pratiques et nos contrats. Certains contrats proposés ne font aucune mention des relations médicales avec les équipes en place et avec les médecins responsables de la garde. D'autres contrats ont été rédigés, essentiellement dans l'esprit du système de soins des hôpitaux. Ce dernier point doit être abordé dans sa globalité par notre spécialité.

CONCLUSION

La négociation, puis la signature d'un contrat écrit médecin-clinique sont indispensables et s'imposent légalement, et ce avant le début de l'activité. Seront ainsi favorisées la sécurité, la sérénité et l'efficience du travail tout au long de l'exercice professionnel. Il existe, maintenant, un déséquilibre en défaveur des médecins, les groupes de cliniques proposant volontiers des contrats en retrait par rapport au contrat type du Conseil national de l'Ordre des médecins. C'est le rôle des syndicats de médecins de faire avancer les négociations bloquées depuis trop longtemps.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Médecin libéral ou salarié, les deux modes d'exercice dans le secteur privé lucratif – Profil Médecin 17.08.2016. *http://www.profilmedecin.fr/contenu/liberal-ou-salarie-les-deux-modes-dexercice-dans-le-secteur-prive-lucratif/*

[2] Le contrat d'exercice entre le médecin et la clinique – Commission plateaux techniques – Les feuillets de l'URMLA 10.2005.

[3] Ordre National des médecins, Conseil national de l'Ordre : contrat entre praticiens et cliniques privées.

[4] Cohen P. La lettre d'Asspro scientifique. Contrat médecins cliniques : ce qu'il faut savoir. 06/2014. *http://www.asspro scientifique.fr/lettre-mensuelle-asspro-scientifique/la-lettre*

La prévention du risque : le travail en équipe

F.X. Boyer de Latour
(Saint-Quentin)

Mots clés : risque médico-légal, dossier, équipe, faute technique et éthique, ONIAM

INTRODUCTION

Actuellement, nous, médecins aussi bien hospitaliers que libéraux, sommes exposés à deux risques différents :

1. la faute médicale ;
2. et le risque médico-légal qui accompagne, désormais, tous nos gestes.

Ces deux risques ne sont pas nécessairement liés. En effet, une erreur médicale peut ne pas entraîner une plainte ou une demande de réparation, et à l'inverse un geste médical bien conduit peut entraîner une demande de réparation pouvant aboutir à une indemnisation, si la réalisation de cet acte médical ne s'est pas entourée des précautions juridiques, et notamment l'information, nécessaires.

Hôpital privé Saint-Claude - 1 boulevard du Dr Schweitzer - 02100 Saint-Quentin

Correspondance : fxdelatour@gmail.com

Dans un premier temps, nous verrons comment tenter de nous prémunir de la faute médicale, puis du risque médico-légal et, enfin, nous évoquerons le rôle de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM).

I. FAUTE MÉDICALE

Le traitement de cette faute ne peut être que préventif : comment éviter sa survenue ? Elle reste ou devrait rester notre obsession, car la faute médicale, qu'elle ait des conséquences graves ou non, est toujours évitable. Et pour reprendre une formule célèbre, en cas de faute et d'action judiciaire, nous sommes coupables et responsables.

Nous travaillons, actuellement, tous en équipe, même pour la chirurgie pour laquelle l'acte ne repose pas uniquement sur le chirurgien, mais aussi sur les médecins anesthésistes et la surveillance postopératoire immédiate et à distance. Cela est encore plus évident pour l'obstétrique qui, avec le système des gardes, nous contraint, en outre, à prendre en charge des patientes que nous ne connaissons pas, suivies dans le service ou par d'autres confrères. L'équipe comprend également le personnel paramédical qui dépend de l'administration de nos établissements.

Comment donc, en équipe, prévenir ces risques ? L'exemple est venu de la sécurité des transports aériens. Tout commence par la compréhension de tous que cette prévention va entraîner des activités contraignantes indispensables. Convaincre les membres de l'équipe que ce travail n'est pas une perte de temps est probablement le plus difficile. En effet, ce n'est pas du temps consacré directement aux soins, et nous sommes tous surchargés de soins médicaux à accomplir. Sans compter que, en exercice libéral, aucune rémunération n'est prévue pour ce temps de travail supplémentaire. De même, les directions de nos établissements sont impliquées, et elles doivent accepter que cette prévention du risque doit être incorporée au temps de travail (et pas en plus de celui-ci), qu'elle a donc un coût qui doit être accepté et budgétisé.

La liste des actions souhaitables n'est pas exhaustive, mais ce qui suit semble le minimum et, surtout, ces actions doivent être régulièrement menées.

– Rédaction et mise à jour régulière des protocoles. Ceci vaut pour les situations particulières de l'obstétrique connues : grossesses prolongées, retard de croissance intra-utérin (RCIU), prise en charge des hémorragies du post-partum, prise en charge de la menace d'accouchement prématuré, etc. Mais cela est également indispensable en chirurgie, avec des points clés qui sont sources d'erreur : *check-list*, transmission des informations, détermination de ce qui est de la compétence du médecin anesthésiste, du chirurgien, détermination des conditions de la surveillance postopératoire à court et moyen termes.
Les situations à risque élevé doivent être étudiées sans les éluder : week-end, nuits, congés, transferts.
Ces protocoles de soins doivent tenir compte des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), de l'Institut national du cancer (INCa) et des sociétés savantes telles que le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), etc., et être mis à jour régulièrement.

– Communication dans l'équipe : en obstétrique, réunions au moins hebdomadaires pour étudier les grossesses présentant un risque particulier pour l'accouchement. En pratique, toutes les parturientes qui ne sont pas classées à bas risques. Le mieux étant de déterminer, par avance, les patientes à risque pour éviter toute confusion. De façon plus large, définir des modalités d'appel, par exemple standardiser la lecture du rythme cardiaque fœtal, déterminer les appels téléphoniques, déterminer qui doit être appelé entre chirurgien et anesthésiste, etc.

– Réunion de discussions de dossiers : réunion de morbi-mortalité (RMM). Elles sont impératives. Il faut insister sur l'anonymisation des dossiers, lorsque cela est possible (en pratique très difficile dans les petites structures), et sur le fait que les discussions ne doivent jamais être des règlements de compte, mais doivent aboutir à la création de barrières, afin d'éviter que les incidents identiques ne puissent plus se reproduire, quel que soit le personnel humain au travail. Outre les RMM, toutes les déclarations d'événement indésirable grave (EIG) ou d'événement porteur de risque (EPR) doivent être discutées en commun. Il y a souvent plus d'enseignements à tirer d'un EPR que d'un EIG dans lequel la note dramatique entrave souvent une analyse froide (exemple : le gaz en cœlioscopie).

– Partage des connaissances : réunion de lectures ou de comptes rendus de congrès de façon à faire circuler l'information entre confrères, développement professionnel continu (DPC) collectif.

– Suivi d'indicateurs à définir pour chaque équipe. Ces indicateurs vont varier d'un établissement à l'autre, mais ils sont indispensables à définir et à surveiller si l'on veut progresser dans la qualité de l'exercice de notre art.

Bien sûr, ce travail collectif doit se greffer à notre travail personnel de mise à jour régulière de nos connaissances médicales. En obstétrique, les médecins libéraux connaissent bien ces programmes auxquels la plupart d'entre eux sont soumis, depuis que l'accréditation par les organismes agréés (Gynerisq pour nous) entraîne une prise en charge d'une partie importante de nos primes d'assurance en responsabilité civile professionnelle.

Ce travail personnel repose sur 4 axes principaux :

– la déclaration d'événements indésirables liés aux soins, qu'ils soient graves ou non. Bien souvent, il sont confondus avec les événements indésirables graves (EIG) et les événements porteurs de risque (EPR) ;
– mettre en œuvre des recommandations ;
– participer à des activités ;
– s'auto-évaluer à travers des bilans annuels.

II. RISQUE MÉDICO-LÉGAL

Le risque médico-légal est un grand fantasme des médecins, qui redoutent ce risque sans réellement le connaître et l'apprécier. Combien de fois n'a-t-on pas entendu : il n'y aura personne pour t'apporter des oranges en prison ! Cette phrase résume, à elle seule, la méconnaissance des problèmes médico-légaux auxquels nous pouvons être confrontés.

Pour les expliquer brièvement, un rappel grossier et rapide du droit français est indispensable. En France, il existe deux types de juridiction qui peuvent nous concerner : les juridictions pénales et les juridictions civiles. Au côté de ces juridictions, il existe une voie de conciliation : les Commissions de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux : CCIAM, ex-CRCI, ou CCI.

– Les juridictions pénales ont pour but de sanctionner des fautes, de punir. En clair, en cas d'infraction au code pénal, des sanctions sont prévues. Par exemple, si je blesse ou je tue involontairement une personne, je suis passible d'une peine de prison ou d'une amende pour me punir de ma faute. Ces juridictions n'ont pas pour but d'indemniser les victimes, elles peuvent le faire mais cela est accessoire. Bien entendu, les peines infligées par ces juridictions ne peuvent pas être couvertes par une assurance. On voit d'emblée que les plaintes au pénal, concernant les médecins ou les établissements hospitaliers, sont rares, puisque le plaignant n'a rien à y gagner. Il ne peut s'agir que de plaintes pour savoir ce qui s'est réellement passé (c'est le cas le plus fréquent), ou de vengeance contre telle ou telle personne. Tous les médecins libéraux ou hospitaliers sont susceptibles d'être l'objet de telles plaintes mais elles sont, heureusement, exceptionnelles.

– Les juridictions civiles ont pour but de réparer un éventuel dommage. Il ne s'agit pas dans ce cas de sanctionner mais de réparer un dommage dont nous serions jugés responsables. En droit français, la réparation doit être complète. Bien entendu, en médecine, il est impossible souvent de retourner à l'état antérieur (au maximum, on ne peut pas ressusciter un mort !), mais la réparation financière tendra à prendre en charge la totalité du dommage et des frais qui en découlent. C'est ce qui explique l'importance des conséquences pécuniaires d'un traumatisme néonatal, qui devra indemniser l'enfant, mais aussi prendre en charge la totalité des soins tout au long de la vie de l'enfant.

  Pour un médecin exerçant en médecine libérale, il est directement mis en cause, mais les indemnisations seront à la charge de la compagnie d'assurance auprès de laquelle il a souscrit une assurance en responsabilité civile professionnelle.

  En cas d'exercice dans un hôpital public ou assimilé, ce sont les compagnies assurant les établissements de soins qui prennent en charge l'indemnisation, les médecins impliqués ne sont pas directement mis en cause.

  Les réparations financières sont donc toujours à la charge des assurances en responsabilité civile. Ce sont donc elles qui assurent notre défense et la leur, et pas toujours dans le sens que nous souhaiterions.

– Les CCIAM fonctionnent un peu comme les juridictions civiles, mais dans un cadre moins contraignant et surtout très rapide. Notre responsabilité est mise en cause de la même manière que dans les juridictions civiles et, là encore, les indemnisations sont à la charge de nos compagnies d'assurance en responsabilité civile professionnelle des praticiens en exercice libéral, et des hôpitaux, en cas d'exercice en secteur hospitalier.

– On voit bien évidemment que nos responsabilités sont le plus souvent mises en cause dans les 2 derniers cas : juridictions civiles et CCIAM. Dans ces juridictions, nous ne risquons jamais de sanctions pénales : prison ou amende qui ressortent donc du fantasme pur. Ceci étant acté et compris, comment notre responsabilité peut-elle être retenue, et donc comment nos assurances peuvent-elles être amenées à payer les indemnisations ? Cette question n'est pas accessoire, car si notre responsabilité est retenue, nos primes (ou celle des hôpitaux) vont augmenter…

– En cas de faute médicale prouvée, notre responsabilité sera toujours retenue et l'indemnisation coule de source. D'où la nécessité impérieuse d'éviter cette responsabilité. Il faut bien comprendre que, dans l'immense majorité des cas, il ne s'agit pas d'une faute évidente et volontaire. Bien souvent, c'est la conjonction de plusieurs petits détails qui amènent à la faute, notamment dans les situations à risques : changement d'équipe, la nuit, mauvaise communication entre professionnels +++ (relation avec les sages-femmes et les infirmières), congés. On comprend dès lors l'importance de la prévention en équipe de situations à risque.

– Mais notre responsabilité peut être également mise en cause sans faute médicale. C'est principalement le défaut d'information qui peut être considéré comme une faute, notamment si cette information aurait permis à la patiente de se soustraire à l'acte médical ayant entraîné le dommage. Ceci est particulièrement vrai dans la chirurgie fonctionnelle, mais aussi en obstétrique, dans certaines situations à risque pour lesquelles des choix entre voie basse et césarienne sont possibles (exemples : utérus cicatriciel, siège, grossesse gémellaire, RCIU). L'information doit porter sur les complications les plus fréquentes et les plus graves, même si elles sont exceptionnelles.

La preuve de cette information reste à la charge du praticien. Pour conforter cette preuve, les documents signés de la main du patient sont intéressants mais pas suffisants (un document signé ne signifie pas qu'il a été compris et que les explications données ont été suffisantes pour la compréhension dudit document). Les meilleurs éléments pour se prémunir contre le défaut d'information semblent être les suivants :

- remise d'un document explicatif dont un double est gardé ;
- lettre au médecin traitant dans laquelle les conditions de l'acceptation de l'intervention du patient sont relatées, en précisant les complications les plus fréquentes et les plus graves ;
- délai de réflexion laissé au patient avant de se décider pour l'intervention ;
- tous ces éléments doivent être présents dans le dossier médical, et facilement accessibles, d'où l'importance de sa bonne tenue, bonne tenue qui exclut quasiment, de fait, les dossiers manuscrits.

– Une nouvelle responsabilité peut être mise en cause depuis quelques années : le préjudice d'impréparation. Ne pas avoir averti une patiente d'une complication possible ne lui a pas permis de se préparer à cette éventualité, ce qui est considéré comme préjudiciable. Ce préjudice est maintenant systématiquement invoqué dans les défauts de diagnostic anténatal de malformation détectable en échographie avant la naissance. Effectivement, le praticien n'est pas responsable de la malformation dont l'enfant est porteur, en revanche, ne pas avoir donner la possibilité aux parents de se préparer à la survenue d'un enfant handicapé, ne leur a pas permis de se préparer à cette naissance et cela est indemnisable. La meilleure prévention possible dans ce cas me semble être de demander des échographies de deuxième intention dès qu'une anomalie, même mineure, semble possible.

III. RÔLE DE L'ONIAM

Depuis mars 2002, la loi Kouchner organise l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux. L'ONIAM est un organisme financé et dépendant de l'assurance maladie qui prend en charge l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux et des infections nosocomiales au-delà d'un certain seuil de gravité, et à condition qu'aucune faute médicale ou d'information n'ait été retenue par les juridictions civiles ou les CCIAM. On voit bien l'avantage pour les victimes qui sont indemnisées par la solidarité nationale. En revanche, l'absence de faute ne peut être démontrée que par un jugement étayé par une expertise médicale. Ainsi, cette possibilité d'indemnisation, si elle soulage les patients et les compagnies d'assurance, augmente le risque de dépôts de plainte contre les établissements et les praticiens, et rend plus fréquent nos comparutions devant des experts même si, au final, les condamnations seront moins fréquentes.

CONCLUSION

Je dirais que les actions en justice restent heureusement rares et que les condamnations le sont plus encore. Nous ne devons donc pas vivre dans l'angoisse des procès, mais plus dans celle de la survenue d'une erreur médicale. Mais cela n'est pas nouveau, cela a même été, de tout temps, la difficulté de notre art. Nous pouvons nous aider des processus mis en œuvre dans d'autres professions, qui sont efficaces et qui nous démontrent la nécessité du travail en équipe.

Déclaration publique d'intérêt

La déclaration de conflit d'intérêt de l'auteur est consultable à l'adresse suivante : *http://gynerisq.fr/wp-content/uploads/2013/12/CV-DI-BOYER-DE-LATOUR.pdf*

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Neuvième partie

Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Récidives du cancer de l'ovaire : place de la chirurgie

G. Ferron *, F. Lecuru, F. Guyon, C. Pomel, F. Selle
et le GINECO
(Toulouse)

Mots clés : cancer de l'ovaire, chirurgie, récidive

La récidive est très fréquente dans les cancers de l'ovaire diagnostiqués à un stade avancé, puisqu'elle survient dans 70 à 80 % des cas. La prise en charge standard de la récidive est essentiellement médicale, par la réalisation de chimiothérapie séquentielle dont le choix reste basé sur le délai entre la fin du traitement précédent et sa réintroduction. Dans la mesure où la chirurgie d'exérèse complète reste la pierre angulaire lors du primo-traitement et où la majorité des récidives surviennent dans la cavité péritonéale, il convient de se poser la question de la place d'une chirurgie lors de la récidive.

Institut Claudius Regaud – Institut Universitaire du Cancer
1 avenue Irène Joliot-Curie - 31100 Toulouse

* Correspondance : Ferron.gwenael@iuct-oncopole.fr

De nombreuses études de cohorte, publiées ces dernières années, laissent à penser que la chirurgie est utile chez des patientes sélectionnées. Dans toutes ces études, le caractère complet de la résection représente un facteur majeur d'augmentation de la survie [1]. Deux scores prédictifs ont été publiés, permettant de sélectionner une population de patientes dont l'exérèse complète peut être réalisée dans plus de 80 % des cas.

Le score AGO, du nom du groupe collaboratif allemand (*Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie*), repose sur une démarche effectuée en deux phases. Celle-ci débute par l'établissement d'une population des patientes atteintes de récidive de cancer de l'ovaire ayant un pronostic plus favorable sur une évaluation rétrospective (étude DESKTOP I) [1]. Ce score prédictif a ensuite été confirmé par une évaluation prospective (étude DESKTOP 2) [2] confirmant que la population sélectionnée a effectivement un meilleur pronostic et qu'une chirurgie d'exérèse complète est possible dans plus de 80 % des cas. Ce score AGO regroupe des patientes en bon état général (OMS 0), sans ascite, avec une récidive tardive et dont la chirurgie lors du primo-traitement avait été complète.

Le score de Tian provient de la compilation de 9 études de groupes coopérateurs ou centres concernant la chirurgie des récidives platino-sensibles de cancer de l'ovaire, incluant au total 1 252 patientes [3]. Ce score, établi sous la forme d'un modèle de risque, ajoute aux items du score AGO, le stade FIGO initial, le taux de CA 125 et établit un seuil d'intervalle libre à 16 mois. Si ce score est inférieur à 4,7, les patientes sont considérées à faible risque (« d'échec de chirurgie complète »).

Ces deux scores ont fait l'objet de plusieurs évaluations externes confirmant leur intérêt et leur robustesse.

Mais ces scores sélectionnant une population accessible à une chirurgie complète ne permettent aucunement de prouver que cette chirurgie est utile en termes de gain de survie. En effet, ces patientes ayant bénéficié d'une chirurgie complète initiale, avec une récidive tardive, une charge tumorale faible sans ascite, ont probablement aussi une maladie très chimiosensible. C'est pour cette raison que l'étude DESKTOP 3 a été conduite, permettant de comparer deux stratégies dans cette population sélectionnée par le score AGO : chimiothérapie seule (bras de référence) *versus* chirurgie d'exérèse, suivie de chimiothérapie. Quatre cent neuf patientes ont été incluses et randomisées

entre 2010 et 2014, avec une forte participation des centres français au sein du GINECO. Une chirurgie complète a pu être réalisée sur 72,5 % des patientes opérées. Quatre-vingt sept et 88 % des patientes ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. La mortalité à 60 et 180 jours a été de 0 et 0,5 % pour le groupe chirurgie. Trois et demi pour cent des patientes ont du être réopérées pour complications [4].

La PFS (*progression-free survival*) est de 14 mois pour le bras standard (chimiothérapie seule) *versus* 19,6 mois pour le groupe expérimental (chirurgie + chimiothérapie), et le délai moyen pour le second traitement respectivement de 13,9 mois *versus* 21 mois. L'impact sur la survie globale n'est pas encore connu à ce jour.

Ces résultats imposent, grâce à cette étude de rang A, un nouveau standard thérapeutique. La prise en charge de ces récidives doit être réalisée dans des centres experts.

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

Bibliographie

[1] Harter P, Bois AD, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loilbl S, *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the arbeitsgemeinschaft-gynaekologische onkologie (AGO) DESKTOP OVARTrial. Ann Surg Oncol 2006;13:1702-10.

[2] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, *et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the DESKTOP II study. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011;21:289-95.

[3] Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, *et al.* A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. Ann Surg Oncol 2012;19(2):597-604.

[4] Vergote I, Sehouli J, FerronG , Reuss A, Meier W, Greggi S, *et al.* Phase III randomized controlled study to evaluate secondary cytoreductive surgery in platinumsensitive recurrent ovarian cancer – AGO DESKTOP III/ENGOT OV20. Abstract 3401. ESMO 2017.

Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF

D. Querleu[1]*, E. Daraï[2], F. Lecuru[3], A. Rafii[4], E. Chereau[5], P. Collinet[6], P. Crochet[7], H. Marret[8], E. Mery[9], L. Thomas[1], V. Villefranque[10], A. Floquet[1], F. Planchamp[1]
(SFOG, CNGOF)

Mots clés : cancer de l'endomètre, recommandations pour la pratique clinique, ganglion sentinelle, chirurgie minimale invasive

1. Institut Bergonié - Bordeaux
2. Hôpital Tenon - Paris
3. Hôpital européen Georges Pompidou - Paris
4. Weill Cornell Medicine in Qatar et Hôpital Foch - Paris
5. Hopital privé Beauregard - Marseille
6. Centre hospitalier régional universitaire - Lille
7. Hôpital de la Conception - Marseille
8. Centre hospitalier régional universitaire - Tours
9. Institut Claudius Regaud - Toulouse
10. Centre hospitalier René Dubos - Pontoise

* Correspondance : denis.querleu@esgo.org

INTRODUCTION

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) ont décidé d'élaborer, en collaboration, des référentiels pour le traitement des cancers de l'endomètre, en excluant la prise en charge des récidives et le traitement des sarcomes utérins, tout en gardant les carcinosarcomes, qui rentrent dans le cadre des carcinomes endométriaux.

Ces recommandations sont à considérer comme une actualisation des recommandations publiées sous l'égide de l'Institut national du cancer en 2011 [1], ainsi que des recommandations d'une conférence de consensus européenne co-organisée par les sociétés d'oncologie médicale, de radiothérapie et d'oncologie gynécologique (ESMO, ESTRO, ESGO) publiées en 2015 simultanément dans les revues des trois sociétés. La publication dans la revue *International Journal of Gynecologic Cancer*, organe de l'ESGO, est en accès libre [2]. Les recommandations citées restent valables et méthodologiquement sûres, mais des résultats récents en justifient l'actualisation pour ce qui concerne les recommandations françaises, et l'adaptation au contexte français se justifie pour ce qui concerne les recommandations européennes, avec l'implication de membres français de l'ESGO.

L'élaboration de ces recommandations 2017 a suivi un parcours méthodologique rigoureux comportant une revue systématique de littérature (publications postérieures aux recommandations 2011, utilisant les mêmes équations de recherche bibliographique), une sélection des articles pertinents, l'élaboration d'une première version par un groupe pilote (Denis Querleu, Emile Darai, Fabrice Lecuru, Arash Rafii), l'élaboration d'une deuxième version à la faveur d'une concertation au sein d'un groupe pluridisciplinaire de 14 experts désignés par la SFOG et le CNGOF, la relecture de cette version par un groupe paritaire (50 utilisateurs proposés par chaque société), la prise en compte des remarques et suggestions des relecteurs (304 remarques émises par 54 relecteurs), l'élaboration de la version finale au cours d'une réunion décisionnelle. Les auteurs de cette publication sont les pilotes et experts ayant contribué à la totalité du processus, et ayant approuvé le contenu de ce document. L'ensemble des autres experts et relecteurs sont spécialement remerciés et leur nom est cité en fin de cet article. La bibliographie complète antérieure à

2014 étant disponible dans les publications des recommandations déjà citées, ainsi que dans les recommandations américaines publiées en 2014 [3, 4], les références seront pour l'essentiel limitées à des travaux récents sélectionnés.

Les facteurs biologiques du pronostic, dont l'importance sera probablement cruciale dans le futur [5], ne sont pas encore inclus dans les arbres décisionnels en attendant l'évaluation en cours de leur impact. Toutefois, il y a certainement la place pour leur implémentation dans les choix thérapeutiques quand deux options sont possibles [6].

Le traitement suit un processus lié à la place centrale du traitement chirurgical dans la thérapeutique et de l'analyse histopathologique de la pièce opératoire pour la détermination des besoins de traitement adjuvant. La décision préopératoire est donc principalement une planification du geste chirurgical et tout particulièrement de la stadification, dont le rapport bénéfice-risque doit être évalué. Elle doit, cependant, rester dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) garantissant la conformité et assurant la relecture de l'imagerie. C'est également au cours de cette première décision que les rares indications de traitement conservateur ou de traitement non chirurgical seront considérées. Cette décision thérapeutique initiale est prise en fonction des informations provisoires, certes, imparfaites mais seules disponibles [7], issues du bilan préopératoire (stade, type histologique, grade), ce qui conduit à une première stratification des risques en trois catégories qui permet de moduler le traitement chirurgical. Cette stratification est issue de la classification FIGO en vigueur (Tableau I).

La décision de traitement adjuvant est prise en fonction des informations définitives issues de l'analyse de la pièce opératoire, avec une deuxième stratification des risques. L'évaluation est alors plus précise, pour deux raisons :

1. il peut exister des discordances entre les estimations préopératoires des éléments de pronostic (essentiellement le grade et l'infiltration myométriale) et le résultat définitif ;
2. certaines caractéristiques pronostiques sont uniquement accessibles à l'examen microscopique de la pièce (emboles lymphatiques (EL) et micro-métastases ganglionnaires).

De manière générale, et tout particulièrement dans le cas du cancer de l'endomètre dont on sait qu'il survient souvent dans un

contexte de comorbidités dominé par l'obésité, il est nécessaire de rappeler qu'aucune recommandation cancérologique ne doit être suivie sans être confrontée à l'évaluation de l'état général de la patiente, le cas échéant documenté par une évaluation oncogériatrique [8, 9] ainsi qu'à la faisabilité et aux risques de la chirurgie, de la radiothérapie, des traitements médicaux. Pour autant, les progrès de la chirurgie minimale invasive, de l'anesthésie, de la radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI en français, IMRT en anglais) et guidage par l'image, améliorent la faisabilité du traitement standard. Le renoncement au motif de conditions médicales difficiles peut, en conséquence, nécessiter le recours à une équipe spécialisée.

Les conclusions sont ici présentées de manière synthétique afin d'en assurer l'utilisation pratique quotidienne. À ce titre, une application pour smartphone est en cours d'élaboration par l'ESGO (https://www.esgo.org/), mais repose sur le consensus européen.

Tableau I - Classification FIGO et correspondances TNM

FIGO (2009)	DESCRIPTION	TNM (2009)
Stades I*	Tumeur limitée au corps utérin	**T1**
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	T1a
IB	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	T1b
Stades II*	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	**T2**
Stades III*	Extension locale et/ou régionale comme suit :	**T3 et/ou N1**
IIIA	Séreuse et/ou annexes**	T3a
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	T3b
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	N1
IIIC1	Ganglions pelviens	
IIIC2	Ganglions para-aortiques +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	**T4 et/ou M1**
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	T4
IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	M1

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.

I. BILAN PRÉOPÉRATOIRE

Le temps diagnostique est évidemment essentiel, et devrait réduire le nombre de découvertes postopératoires de cancers et les chirurgies inadaptées telles que l'hystérectomie subtotale. Le temps de bilan d'extension paraclinique est également crucial car, malgré ses insuffisances, il reste le seul moyen d'estimer a priori le pronostic de la maladie et les besoins associés de stadification chirurgicale.

L'interrogatoire (antécédents chirurgicaux, comorbidités, antécédents familiaux du spectre Lynch), l'examen clinique (vagin, col, paramètres, volume utérin, mobilité, aires ganglionnaires, abdomen), complétés, en cas de patiente âgée vulnérable, d'une évaluation oncogériatrique, sont indispensables. L'échographie pelvienne transvaginale et transpariétale est l'examen de tri indispensable en cas de métrorragies avec col sain. Chez la femme ménopausée, une épaisseur endométriale de plus de 5 mm a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 54 % pour le diagnostic de cancer de l'endomètre. Si le seuil est abaissé à 3 mm, la sensibilité augmente à 98 %, au prix d'une réduction de spécificité à 35 % [10]. Le seuil de 4 mm a été choisi par un groupe d'étude américain [11].

En cas d'anomalie échographique, la biopsie à la pipelle en consultation, ou si cette dernière est non réalisable ou non contributive une hystéroscopie avec biopsie dirigée, ou un curetage, sont les moyens d'obtenir l'indispensable diagnostic histologique, complété par la détermination du grade de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui doit être fourni par le pathologiste, en prenant en compte la composante la plus agressive. La cytologie n'a pas de place. Même s'il existe environ 20 % de discordances entre l'appréciation préopératoire du type histopathologique et du grade et le diagnostic définitif sur pièce opératoire, il n'y a pas de bénéfice à réaliser une hystéroscopie en regard du prélèvement à la pipelle en consultation [12]. Le dosage du marqueur CA 125 n'est pas recommandé en pratique.

Lorsque le diagnostic est posé, le principal élément du bilan d'extension est une IRM abdomino-pelvienne, incluant les aires ganglionnaires aortiques, réalisée selon les recommandations des sociétés françaises ou européennes de radiologie. Alternativement, une échographie 3D peut être utilisée, mais seulement par des experts [13]. C'est seulement en cas d'impossibilité de l'IRM qu'un scanner

abdomino-pelvien peut être indiqué. Ce bilan utérin et ganglionnaire permet de proposer une estimation du stade FIGO.

En l'absence d'évidence d'adénopathies, le stade FIGO doit être interprété en stratifiant les situations en trois catégories : bas risque, risque intermédiaire, ou haut risque (Tableau II), correspondant à un risque croissant d'atteinte ganglionnaire microscopique [14]. Cette stratification, largement utilisée dans les référentiels nationaux et internationaux, doit, en outre, être modulée par la taille tumorale, dans la mesure où le risque ganglionnaire est également augmenté en cas de tumeur volumineuse, le seuil étant variablement défini entre 1,5 et 5 cm [15, 16]. La taille la plus discriminante dans les bas risques semble être 3,5 cm [17].

Tableau II - Définition de groupes de risque basés sur le bilan préopératoire

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé
Endométrioïde stade IA G1-2	Endométrioïde stade IA G-3, IB G1-2	Endométrioïde stade IB, G-3 Stades ≥ II Non endométrioïde

Cependant, cette stratification empirique a ses limites [18]. Des modèles prédictifs et nomogrammes permettent une approche plus précise du risque d'atteinte ganglionnaire et en conséquence du bénéfice potentiel de la lymphadénectomie [19, 21].

La recherche de métastases extra-pelviennes est indiquée seulement dans les cas à haut risque. Elle nécessite soit un PET-scan soit à défaut un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Une dissémination péritonéale de la maladie est décelée dans 10 à 20 % des cas à haut risque histologique [22]. La sensibilité de la TEP-TDM est supérieure à celle du scanner, sans réduction de spécificité [23, 24].

Il n'y a pas de preuve du bénéfice de ces examens paracliniques, mais ils permettent de moduler la stadification. La synthèse de ce bilan d'extension et la décision de traitement chirurgical doivent ensuite être l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

II. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical comporte deux volets : le traitement de l'appareil génital, qui est défini en fonction du stade FIGO, et la stadification chirurgicale, ganglionnaire et occasionnellement péritonéale, qui est définie en fonction de la stratification du risque.

II.a. Traitement de l'utérus et des annexes

Au stade I, l'hystérectomie totale (avec exérèse complète du col utérin), non élargie, sans colpectomie, avec annexectomie bilatérale, est l'intervention type. La conservation ovarienne (avec salpingectomie) peut être envisagée chez les femmes de moins de 45 ans en cas de cancer endométrioïde de grade 1 ou 2 avec infiltration myométriale inférieure à 50 %, hors haut risque familial et en particulier circonstances évocatrices de syndrome de Lynch [25, 27].

Sur le plan technique, il existe des preuves du bénéfice de la **chirurgie minimale invasive** [28] en termes de suites opératoires et de coût-efficacité, avec à ce jour la démonstration de son équivalence oncologique avec la chirurgie ouverte dans plusieurs études randomisées, dont la dernière publiée en 2017 [29], avec comme avantage une hospitalisation réduite et une diminution du taux de complications postopératoires. Cet effet favorable s'applique également aux patientes âgées [30]. L'abord cœlioscopique doit donc être **privilégié** (post-opératoire, récupération, coût-efficacité, survie équivalente). L'utilisation de manipulateurs utérins n'est pas délétère [31]. La chirurgie laparoscopique robot-assistée peut avoir un intérêt pour éviter la conversion en cas d'obésité morbide [32] mais le risque de conversion reste limité à 8 % des cas même en cas d'IMC supérieur à 40 [33]. Il n'existe pas de preuve de son bénéfice par rapport à la chirurgie cœlioscopique en regard de son coût dans les autres cas [34, 36].

Dans les stades I, la voie vaginale est admise de nécessité, dans les cas rares de contre-indication, à un abord cœlioscopique. À noter que les hyperplasies atypiques, qui sont accompagnées dans une proportion non négligeable de cas d'adénocarcinomes débutants [37, 38], sont traitées de la même manière.

Au stade II, l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale reste l'opération de référence. Ni l'hystérectomie élargie ni la colpectomie ne sont recommandées en routine. Cependant, le but de la chirurgie étant d'obtenir une exérèse en zone saine, une hystérectomie élargie type A ou B [39] peut être nécessaire pour des raisons techniques, ou lorsqu'il existe un doute sur l'origine endométriale ou cervicale de la tumeur.

Dans les stades avancés (III et IV), il reste une place pour la chirurgie, à la condition qu'une exérèse macroscopiquement complète soit possible [40], ce qui peut nécessiter, au besoin, une hystérectomie élargie, une colpectomie, une chirurgie de carcinose péritonéale en milieu spécialisé, ou une chirurgie d'exérèse de ganglions pathologiques. En cas de risque chirurgical élevé ou si la chirurgie implique une altération importante de la qualité de vie, il sera discuté en RCP spécialisée et en consultation d'annonce la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'un traitement multimodal. Si ce choix est fait, une chirurgie secondaire peut être discutée en cas de réponse rendant la lésion accessible à une chirurgie complète. L'hormonothérapie intervient en deuxième choix.

II.b. Lymphadénectomie

Si une lymphadénectomie est réalisée, elle doit comprendre l'étage pelvien et aortico-cave. Le curage lombo-aortique doit être complet et remonter jusqu'à la veine rénale gauche car l'atteinte du seul niveau supramésentérique est observé dans 35 % des cas d'atteinte ganglionnaire aortique [41, 42]. Dans le cas général, le curage pelvien doit également être complet, en incluant les régions iliaques communes et présacrées [43], mais à l'exclusion du ganglion circonflexe iliaque (le ganglion latérovasculaire le plus proche de l'arcade fémorale) qui est rarement atteint isolément [44] et dont l'exérèse semble être associée à une augmentation du risque de lymphœdème [45]. Ce risque de lymphœdème ne doit en général pas être sous-estimé, et est un élément majeur de la discussion sur l'indication des curages. Le risque est estimé en moyenne à 13 %, augmente avec le nombre de ganglions prélevés, et est modulé par l'obésité, la réalisation d'une radiothérapie postopératoire et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [46]. Dans une autre étude, le risque attribuable est estimé à 23 %, pour une prévalence de 47 % [47].

La chirurgie minimale invasive, par voie transpéritonéale ou extrapéritonéale, doit être privilégiée pour la réalisation des curages, qu'ils soient réalisés dans le même temps opératoire ou dans le cadre d'une restadification.

Hors atteinte ganglionnaire macroscopique, les curages sont réalisés dans un but de stadification. L'effet thérapeutique d'une lymphadénectomie de routine en cas de stade précoce n'est pas démontré [48]. L'indication est basée sur le risque d'atteinte ganglionnaire estimé d'après les éléments du bilan préopératoire et éventuellement sur des données d'examen extemporané de l'utérus, cependant, rarement réalisé en routine.

La technique du ganglion sentinelle a été validée dans une étude prospective [49] et a maintenant atteint la maturité [50]. Elle a pour avantage théorique de fournir une information fiable sur le statut ganglionnaire au prix d'une morbidité acceptable. La pratique du ganglion sentinelle est soumise à des impératifs techniques et tactiques. Elle peut être réalisée par méthode combinée isotopique et colorimétrique ou préférentiellement par fluorescence au vert d'indocyanine [51], tout particulièrement chez les patientes obèses [52]. L'injection cervicale, superficielle et profonde, sur les rayons de 3 et 9 h, est suffisante [53]. Une courbe d'apprentissage, autovalidée par le suivi du taux de détection, est nécessaire. Tous les ganglions sentinelles de premier relais ainsi que tout ganglion macroscopiquement ou radiologiquement suspect doivent être prélevés. L'examen extemporané des ganglions sentinelles, par un pathologiste expérimenté [54] est suffisamment fiable pour orienter la suite de la stadification : le curage au moins lombo-aortique est indiqué lorsque le ganglion sentinelle est positif, le curage n'est pas nécessaire lorsque le ganglion sentinelle est négatif. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'un curage pelvien complet en présence d'un ganglion sentinelle pelvien positif. La définition de la négativité est stricte et ne peut être jugée fiable que lorsque la détection est pelvienne bilatérale ou lorsque le ganglion sentinelle se situe hors du pelvis. Un curage unilatéral doit donc être réalisé lorsque la détection est pelvienne et unilatérale. La technique OSNA (*One Step Nucleic Acid Amplification*) est en cours d'évaluation [55, 56]. Finalement, les ganglions sentinelles doivent faire l'objet de coupes sériées avec immunohistochimie, avec l'objectif de découvrir des micrométastases dont la fréquence est non négligeable [49].

La stratification des risques (Tableau II) oriente l'indication :
– les curages ne sont **pas recommandés** pour les cancers endométrioïdes de bas risque [15] ;
– il y a néanmoins une place possible pour un ganglion sentinelle dans les bas risques, en particulier si la taille tumorale dépasse 3,5 cm (selon les données de la littérature), cependant sans curage complémentaire en cas d'échec de détection puisqu'il s'agit là d'une indication limite. La justification du geste est l'existence reconnue de maladie ganglionnaire microscopique même en cas de bas risque, ainsi que la possible sous-estimation du risque à la suite des examens préopératoires. Cependant, la rareté de l'atteinte ganglionnaire dans les ganglions non sentinelles même en présence de micrométastases ne justifie pas les risques associés au curage. À noter que même limitée au ganglion sentinelle, l'enquête ganglionnaire n'est pas recommandée dans les cas d'hyperplasie atypique et d'adénocarcinome *in situ* ;
– pour les cancers endométrioïdes à risque intermédiaire (G1-2, stade IB ou G3 stade IA) : en l'absence de donnée convaincante de la littérature, il n'y **pas de recommandation** proposée mais dans le contexte français la **procédure du ganglion sentinelle est privilégiée**, en attendant les résultats de l'étude randomisée nationale Sentirad ;
– les curages complets sont **recommandés** dans les cancers endométrioïdes à haut risque ainsi que dans les stades II cliniques et autres types histologiques. À noter que la technique du ganglion sentinelle a également été validée dans cette indication [57, 59].

II.c. Autres gestes de stadification

Une omentectomie de stadification et des biopsies péritonéales selon les recommandations en vigueur pour les cancers de l'ovaire sont indiquées pour les carcinomes séreux [60]. L'omentectomie infracolique est suffisante dans ce contexte diagnostique. Il n'y a pas de standard pour les autres types II.

II.d. Cas particulier : indications de restadification

En cas de découverte sur l'histologie définitive d'un carcinome à haut risque non diagnostiqué en préopératoire, il est recommandé d'adresser le dossier à une RCP d'oncologie gynécologique spécialisée pour discuter d'une deuxième chirurgie de stadification. L'indication sera fonction du risque d'atteinte ganglionnaire [61], de la faisabilité de la stadification, de la faisabilité des traitements adjuvants et des implications thérapeutiques possibles en fonction des résultats de la stadification chirurgicale. Une évaluation oncogériatrique est indiquée après 75 ans.

Pour documenter cette décision, une imagerie d'extension (PET-scan ou à défaut scanner thoraco-abdomino-pelvien) doit être réalisée si elle ne l'a pas été initialement [62]. Si des localisations ganglionnaires ou métastatiques sont détectées, il n'y a pas d'indication de restadification. En revanche, en cas de bilan négatif et sous réserve de l'absence de haut risque chirurgical, on discutera **une stadification ganglionnaire complémentaire** (**lombo-aortique avec ou sans curage pelvien**). L'omentectomie et les biopsies péritonéales seront associées dans les carcinomes séreux.

La même logique s'applique en cas de découverte d'un risque intermédiaire haut (voir plus loin) [63]. La chirurgie endoscopique doit être privilégiée si une restadification est décidée. Si elle n'est pas réalisable, le recours à une laparotomie est déconseillé.

II.e. Cas particulier : traitement conservateur de la fertilité

Certaines patientes avec hyperplasie atypique, néoplasie intra-épithéliale, ou adénocarcinome endométrioïde de grade 1 (et éventuellement grade 2) sans invasion myométriale et sans atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur la base d'une imagerie spécialisée sans recours obligatoire à la cœlioscopie) peuvent bénéficier si elles le souhaitent d'un **traitement conservateur de la fertilité [64]**. Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas décisionnel. Ce traitement doit être mis en œuvre préférentiellement dans un centre spécialisé et il est fortement recommandé de le consigner dans le cadre du registre national PREFERE[1]. Une demande d'avis peut être envoyée à l'adresse suivante : cancerendometre.fertilite@aphp.fr

1. http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/prefere-centre-de-reference/

La patiente doit être informée du caractère non standard de ce traitement et accepter un suivi étroit. Une relecture des lames en centre spécialisé est nécessaire. Une consultation d'oncofertilité est recommandée.

Le temps chirurgical se limite à un curetage. La résection complète n'est pas indispensable en cas d'atteinte diffuse de la cavité mais, en cas de lésion polypoïde, une résection hystéroscopique macroscopiquement complète incluant la base d'implantation de la tumeur est justifiée. Le traitement médical standard consiste en un progestatif oral. La dose recommandée est soit 400-600 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone, soit 160 à 320 mg/j d'acétate de mégestrol [2]. Un dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel est une alternative apparemment efficace [65], qui présente théoriquement l'intérêt d'une délivrance locale de progestatif en réduisant les effets secondaires habituellement observés avec les progestatifs oraux. Toutefois, plusieurs cas rapportés font état de progression avec DIU au lévonorgestrel seul ou de difficulté de surveillance en présence d'un dispositif intra-utérin. La combinaison du traitement local avec un traitement général par progestatifs ou agonistes de la LHRH pourrait compenser ces risques [66]. Des contrôles hystéroscopique et biopsique à 3 et 6 mois sont effectués. La grossesse est autorisée après au moins 6 mois de traitement si la rémission des lésions est obtenue. Il n'y a pas de contre-indication à une stimulation de l'ovulation. L'hystérectomie est finalement indiquée en cas de progression, de non rémission à 12 mois, et en cas de succès après accomplissement (ou abandon) du projet de fertilité. Un amaigrissement est conseillé.

II.f. Cas particulier : contre-indication formelle à toute chirurgie

Ce cas, devenu exceptionnel avec les progrès de l'anesthésie, de la technique chirurgicale, et de la prise en charge oncogériatrique, peut être traité par radiothérapie exclusive (radiothérapie externe et curiethérapie).

Note : indications de recherche de syndrome de Lynch

Une recherche d'instabilité ou d'extinction d'une des protéines sur la pièce opératoire doit être effectuée selon les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) en vigueur. Cette recherche est indispensable dans les cas relevant certainement d'une enquête oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch (moins de 50 ans,

association tumeur utérine et ovarienne, antécédents personnels ou familiaux de cancers du spectre Lynch[2]). À noter qu'en cas de conservation ovarienne il y aura nécessité d'une **ovariectomie complémentaire après 45 ans** si un syndrome de Lynch est confirmé.

III. TRAITEMENT ADJUVANT

Après la chirurgie, des éléments nouveaux sont disponibles pour proposer un traitement adjuvant : la détermination définitive du stade et du grade, la présence ou non d'emboles lymphatiques péritumoraux et leur abondance [67, 68], les données de la stadification si elle a été effectuée. Une nouvelle stratification, cette fois-ci basée non sur le risque d'atteinte ganglionnaire mais sur le risque de récidive et en conséquence l'intérêt démontré ou potentiel de traitements adjuvants, est effectuée. Elle introduit une nouvelle strate : le risque intermédiaire haut (Tableau III). Une nouvelle RCP est indispensable à ce stade. L'enjeu est, en effet, d'anticiper un risque de récidive locorégionale ou péritonéale/métastastique et d'adapter les moyens thérapeutiques potentiels [69], et aussi de bâtir des essais thérapeutiques pour en tester l'efficacité.

Tableau III - Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque intermédiaire haut	Risque élevé
Endométrioïde stade IA G1-2 EL-	Endométrioïde stade IB G1-2 EL-	Endométrioïde stade IA-B G1-2 EL+ Endométroïde stade IA G3	Endométrioïde stade IB, G3 Stades ≥ II (tous grades) Non endométrioïde

EL : emboles lymphatiques

Les traitements adjuvants disponibles et leurs modalités préférentielles sont :

– la curiethérapie adjuvante, pour laquelle la méthode de choix est désormais l'utilisation du haut débit de dose en ambulatoire [70] ;
– la radiothérapie externe pelvienne, qui peut être étendue à la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire à ce niveau [71]. Hors atteinte ganglionnaire avérée, l'irradiation

2. www.e-cancer.fr.Test-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch_2016(1).pdf

prophylactique de la région lombo-aortique n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de complications intestinales [72]. L'utilisation de la RCMI qui permet de réduire le taux de complications intestinales à moins de 30 %, est recommandée [73, 74]. La radiothérapie pelvienne externe standard est définie dans les articles déjà cités [73, 74] et dans deux autres publications [75, 76]. Cette radiothérapie doit être initiée moins de 9 semaines après la chirurgie ; après ce délai, le risque de rechute est augmenté [77] ;

– une curiethérapie peut être proposée en complément de la radiothérapie externe. Le niveau d'évidence de l'association reste faible en l'absence d'essai prospectif randomisé ciblé sur cette question. Néanmoins, elle ne majore pas la toxicité de grade 3-4, permet de limiter la dose délivrée par la radiothérapie externe à 45 Gy en fractionnement classique, et optimise la dose délivrée au niveau de la voûte vaginale, a fortiori dans le cadre d'une RCMI. En effet, le fond vaginal est le site préférentiel de récidive locale et la curiethérapie intracavitaire en complément de la radiothérapie externe peut être considérée comme un moyen de diminuer le risque de ne pas délivrer une dose suffisante au fond vaginal compte tenu des incertitudes liées à la mobilité de la cible lors de la RCMI [78] ;

– la chimiothérapie, pour laquelle 6 cycles du protocole carboplatine-taxol sont largement adoptés car aussi efficaces et moins toxiques que taxol-anthracycline-cisplatine [79]. L'utilisation large de la chimiothérapie dans les protocoles européens est remise en question par les résultats de l'essai PORTEC-3 publiés à l'ASCO, donc à ce jour seulement sous forme de résumé, en 2017 [3]. Cet essai n'a pas montré de supériorité de l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans les stades I et II à haut risque. Le seul bénéfice retrouvé est observé dans les stades III, avec une augmentation significative de la survie sans récidive à 5 ans (69,3 % avec la radiochimiothérapie contre 58,0 % avec la radiothérapie seule, $p = 0{,}032$) et une augmentation non significative de la survie globale (78,7 % contre 69,8 %, $p = 0{,}114$). La toxicité était logiquement supérieure dans le groupe avec chimiothérapie, avec une augmentation des toxicités aiguës, en particulier hématologiques, de grades 2 et 3, les effets secondaires neurologiques de grade persistant dans 10 % des cas [80] ;

– la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être associées sous forme combinée ou séquentielle. La séquence optimale n'est pas définie. Dans tous les cas, il doit être tenu compte des toxicités cumulées ;
– il n'y a actuellement pas de place pour l'hormonothérapie adjuvante ni pour des thérapies ciblées.

III.a. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I bas risque

Dans les bas risques définis en postopératoire, aucun traitement adjuvant n'est indiqué [81, 82]. Ceci est une modification par rapport aux précédents référentiels nationaux, dans lesquels une curiethérapie pouvait être indiquée en cas d'invasion myométriale.

III.b. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire

Une **curiethérapie adjuvante** est recommandée pour réduire le risque de récidive vaginale, sur la base de nombreuses études observationnelles [83]. La radiothérapie externe n'est pas indiquée, dans la mesure où elle n'améliore pas la survie globale et où elle n'est pas supérieure à la curiethérapie seule dans la prévention des récidives locales (niveau de preuve élevé dérivé des études PORTEC-1, GOG 199 et PORTEC-2 [84-86]. Les études de qualité de vie sur l'étude PORTEC 2 sont en faveur de l'utilisation de la curiethérapie vaginale complémentaire [87]. Les protocoles européens contiennent une possibilité de n'administrer aucun traitement chez les patientes de moins de 60 ans, dont le pronostic est meilleur en comparaison aux patientes plus âgées, avec l'objectif d'éviter aux femmes jeunes la possible toxicité vaginale, qui reste cependant modérée, d'une curiethérapie vaginale complémentaire.

III.c. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire haut

La prise en charge sera différente selon que la tumeur est complètement stadifiée ou non. Ce cas de figure très particulier tient au fait que les éléments de pronostic, en particulier les emboles lymphatiques péritumoraux, ne sont connus qu'en postopératoire. Il est

donc possible que, le diagnostic préopératoire n'indiquant pas formellement une enquête ganglionnaire, la question de la stadification se pose secondairement.

Pour les tumeurs stadifiées sans atteinte ganglionnaire (N0), une **curiethérapie adjuvante** sera proposée.

Pour les cas non stadifiés (Nx) ou avec stadification insuffisante (par exemple curage ganglionnaire seulement pelvien), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. PET-scanner. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire, et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, le traitement adjuvant proposé sera une curiethérapie seule en l'absence d'emboles lymphatiques [84, 86], une radiothérapie pelvienne « standard » en présence d'emboles lymphatiques. L'indication de chimiothérapie n'est pas retenue.

III.d. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I haut risque

Dans ce cas, la stratification en haut risque pouvait être connue à l'avance et avoir entraîné une stadification ganglionnaire complète. Dans d'autres cas, la non prise en compte de cette indication, sa réalisation incomplète, ou plus fréquemment le défaut de diagnostic préopératoire de facteurs de pronostic défavorable, impose de considérer la conduite à tenir lorsque l'information de stadification manque.

En cas de tumeur stadifiée pN0 sur un curage complet conforme au standard, il sera proposé une radiothérapie externe avec champ pelvien réduit, défini par une limite supérieure à l'interligne interligne S1-S2 [88] en RCMI, qui a l'avantage de réduire l'irradiation intestinale et la toxicité gastro-intestinale tardive, mais elle réduit l'irradiation ganglionnaire iliaque commune et en conséquence le risque de lymphœdème associé à la combinaison du curage ganglionnaire et de la radiothérapie. Une curiethérapie complémentaire est indiquée.

Pour les cas non stadifiés, ou les cas ayant eu une stadification incomplète (absence de curage, curage non conforme, ou curage limité

à un ganglion sentinelle N0), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire, le statut des ganglions sentinelles, et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, une **radiothérapie externe pelvienne standard, avec curiethérapie de complément**, est proposée.

III.e. Traitement adjuvant : endométrioïde stade II

Lorsque la prise en charge initiale a été conforme au standard (hystérectomie et curages complets), et en l'absence d'atteinte ganglionnaire, le traitement adjuvant des stades II dépend fondamentalement de facteurs de pronostic liés à la tumeur utérine (grade ou emboles lymphatiques). Les grades 3 ou les cas avec emboles lymphatiques seront traités comme les stades I à haut risque, avec une radiothérapie pelvienne en RCMI champ pelvien réduit et une curiethérapie. Les carcinomes endométrioïdes grades 1 ou 2 sans emboles lymphatiques sont reclassés en risque intermédiaire et sont donc une indication de curiethérapie [89].

Le traitement chirurgical peut ne pas avoir été conforme. Après hystérectomie sans curage (Nx), une TEP est demandée, et son résultat utilisé pour indiquer ou non un traitement de stade III ou une restadification ganglionnaire comme ci-dessus. Si la restadification n'est pas décidée, une radiothérapie externe pelvienne standard en RCMI et une curiethérapie sont proposées. Après hystérectomie avec marges non saines, une radiothérapie externe standard en RCMI et une curiethérapie, associées ou non à une chimiothérapie, sont proposées.

III.f. Traitement adjuvant : endométrioïde stade III

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie [90] prend ici son indication dans cette circonstance où les résultats de l'essai PORTEC-3 en montrent l'intérêt. Le protocole utilisé dans l'essai consistait en une adjonction de 2 cycles de cisplatine à la semaine 1 et 4 de la radiothérapie (48,6 Gy en fractions de 1,8 Gy) puis de 4 cycles de carboplatine AUC5 et paclitaxel 175 mg/m^2 à 3 semaines d'intervalle.

Dans les **stades IIIA, IIIB, IIIC1**, une **chimiothérapie suivie de radiothérapie pelvienne et de curiethérapie** est proposée. Dans les **stades IIIC2**, une chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique **en RCMI avec optimisation de la dose sur la moelle hématopoïétique [91]** complétée d'une curiethérapie est indiquée.

Le cas particulier de maladie ganglionnaire microscopique est devenu fréquent avec l'utilisation de l'ultrastadification des ganglions sentinelles. Le traitement adjuvant n'est pas encore codifié dans ces cas [92]. En général, les micrométastases ganglionnaires (entre 0,2 et 2 mm de diamètre) sont traitées comme les macrométastases. En l'absence de données prospectives, la présence de cellules tumorales isolées n'est pas considérée comme métastase ganglionnaire. Le pronostic des patientes avec cellules tumorales isolées est excellent, et le traitement adjuvant devrait être plus orienté par les facteurs de pronostic utérins [93].

Un cas particulier de métastase ganglionnaire est le cas de la découverte postopératoire en histologie définitive d'une atteinte micrométastatique ou métastatique sur l'ultrastadification de ganglions sentinelles. L'imagerie de l'aire aortique est indiquée et une stadification chirurgicale de la région lombo-aortique peut être discutée en l'absence d'adénomégalie. Cette indication est surtout posée en cas de macrométastase, dans la mesure où l'atteinte des ganglions non sentinelles est rare dans les cas de micrométastase du ganglion sentinelle [94].

III.g. Traitement adjuvant : autres types histologiques

Les données sont pauvres. Il est admis que les essais thérapeutiques seraient à encourager pour toutes les histologies non endométrioïdes, mais peu sont ouverts.

Les carcinomes séreux et à cellules claires sont généralement traités par **chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (RCMI) et curiethérapie [95]**. Dans le cas particulier de stades IA sans emboles lymphatiques, complètement stadifiés, le traitement peut se limiter à une curiethérapie seule ou en association à une chimiothérapie [96-99]. À noter, cependant, que l'essai PORTEC-3 incluait ces deux types tumoraux et n'a pas montré de bénéfice sur l'ensemble des patientes.

Les carcinosarcomes et carcinomes indifférenciés sont traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (en RCMI) et curiethérapie [100-102].

IV. TRAITEMENT DES STADES IV

Comme de nombreux stades IV en oncologie gynécologique, ce stade est un composite de lésions encore potentiellement curables, au prix d'un traitement lourd et hautement spécialisé, et de lésions métastatiques parenchymateuses dont le traitement ne peut être définitivement curatif. Il nécessite donc un chapitre particulier.

IV.a. Traitement à but curatif

Dans certains stades IV, un traitement multimodal associant diversement et dans un ordre stratégique variable chimiothérapie, chirurgie, et radiothérapie est à discuter en RCP spécialisée. Dans ce cadre, la chirurgie d'exérèse peut être indiquée si, et seulement si, la totalité de la maladie peut être macroscopiquement enlevée avec un risque raisonnable et une altération acceptable de la qualité de vie. Cette chirurgie peut inclure au besoin une chirurgie de carcinose péritonéale similaire à celle des carcinomes ovariens au stade IIIC, l'ablation d'oligométastases accessibles à la chirurgie, l'exérèse d'adénopathies, une exentération pelvienne. De même, une radiothérapie à visée curative peut être proposée.

IV.b. Traitement à but palliatif

Ce chapitre est composé d'options à adapter aux cas particuliers : chirurgie palliative à but symptomatique, radiothérapie palliative, chimiothérapie, hormonothérapie par anti-aromatases ou progestatifs (de préférence orientée sur les récepteurs hormonaux). À noter qu'aucune thérapie ciblée n'est approuvée hors essai.

V. SURVEILLANCE

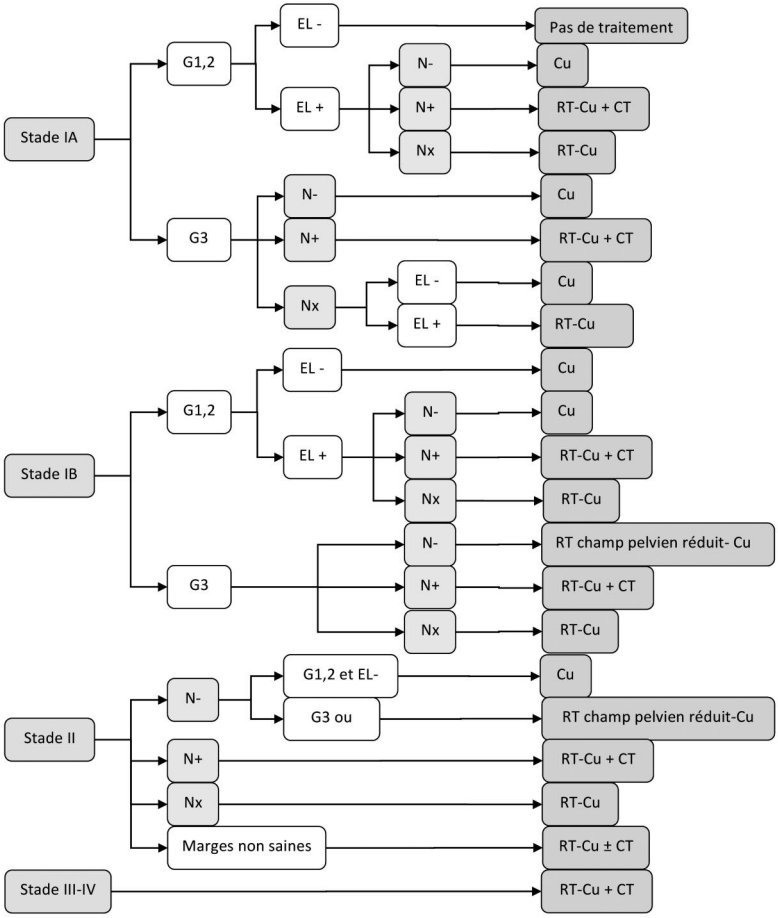
Concernant la surveillance, il n'y a pas d'élément probant nouveau justifiant une surveillance active, avec des essais randomisés en cours dont les résultats sont attendus [103]. Il est proposé d'adopter les recommandations américaines récemment réactualisées, qui ne recommandent aucun examen paraclinique [104]. En particulier, les frottis vaginaux ne sont pas indiqués. Le marqueur CA 125 n'est pas recommandé en routine, mais peut être utilisé dans les types séreux, sans preuve du bénéfice thérapeutique. Les données disponibles, réunies dans une méta-analyse [105], ne mettent pas en évidence d'effet néfaste du traitement hormonal substitutif, qui intuitivement pourrait être œstro-progestatif. Il peut donc être administré, sans preuve de l'intérêt de l'adjonction d'un progestatif [106].

CONCLUSION

Le schéma global de traitement des cancers de l'endomètre, maladie plus sévère que sa réputation, met en jeu la totalité des moyens thérapeutiques traditionnels du cancer : chirurgie à visée curative et à visée de stadification modulée selon les facteurs pronostiques, radiothérapie externe et intracavitaire, chimiothérapie. Les indications respectives des traitements adjuvants, fondées soit sur le consensus, soit sur les données d'essais, sont complexes. Elles sont résumées pour l'usage courant dans un algorithme (Figures 1 et 2).

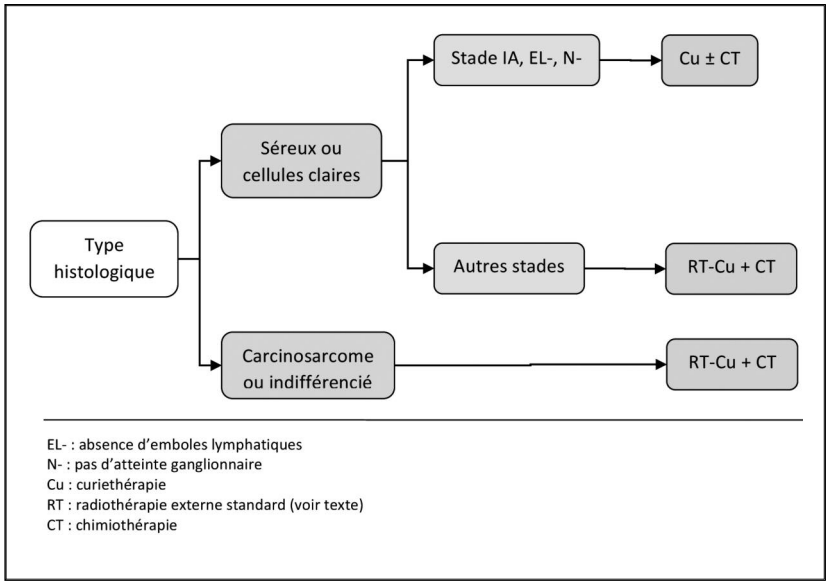
Déclaration publique d'intérêt
Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Figure 1 - Traitement adjuvants des adénocarcinomes endométrioïdes



EL- : absence d'emboles lymphatiques
EL+ : présence d'emboles lymphatiques
N- : pas d'atteinte ganglionnaire
N+ : atteinte ganglionnaire histologique ou imagerie, est reclassé en stade III ; la radiothérapie est adaptée au niveau de l'atteinte ganglionnaire, avec extension lombo-aortique si atteinte de ce niveau
Nx : absence d'information ganglionnaire ou curages incomplets ; discuter TEP-TDM, et si négative restadification chirurgicale
Cu : curiethérapie
RT : radiothérapie externe standard (voir texte), sauf mention spéciale
CT : chimiothérapie

Figure 2 - Traitement adjuvant des adénocarcinomes non endométrioïdes



Remerciements

À tous les collègues ayant contribué par leurs commentaires à ces recommandations : Aubert Agostini, Cherif Akladios, Jean-Jacques Baldauf, Marcos Ballester, Anne-Sophie Bats, Yazid Belkacemi, Sofiane Bendifallah, Enrica Bentivegna, Jerome Blanchot, Bruno Borghese, Nicolas Bourdel, Alexandre Bricou, Jean-Luc Brun, Geoffroy Canlorbe, Frédéric Caquant, Nathalie Chabbert-Buffet, Cyrus Chargari, Claire Charra-Brunaud, Jean-Marc Classe, Vanessa Conri, Jerome Delefortrie, Raffaele Fauvet, Gwenael Ferron, Anne Floquet, Tristan Gauthier, Laurence Gladieff, François Golfier, Olivier Graesslin, Frédéric Guyon, Christine Haie-Meder, Thomas Hebert, Michel Hummel, Aminata Kane, Nadjia Khiati, Martin Koskas, Eric Lambaudie, Dominique Lanvin, Vincent Lavoué, Alexandra Leary, Eric Leblanc, Guillaume Legendre, Jean Leveque, Christine Louis-Sylvestre, Philippe Maingon, Alejandra Martinez, Christophe Masson, Patrice Mathevet, Cedric Nadeau, Fabrice Narducci, Lobna Ouldamer, Adeline Petit, Christophe Pomel, Gauthier Rathat, Benoit Resch, Romain Saint-Supéry, Frédéric Selle, Nicolas Sterkers, Sophie Taieb, Pierrick Theret, Anne Thoury, Catherine Uzan.

Bibliographie

[1] Querleu D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique. Int J Gynecol Cancer 2011;21:945-50.

[2] Colombo N, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer2016;26:2-30.

[3] Burke WM, *et al.* Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. Gynecol Oncol 2014;134:385-92.

[4] Burke WM, *et al.* Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. Gynecol Oncol 2014;134:393-402.

[5] Morice P, *et al.* Endometrial cancer. Lancet 2016;387:1094-108.

[6] Stelloo E, *et al.* Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. Clin Cancer Res 2016;22:4215-24.

[7] Body N, *et al.* Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? BMC Cancer 2016;16:498.

[8] Soubeyran P, *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One 2014;9:e115060.

[9] Decoster L, *et al.* Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendationsdagger. Ann Oncol 2015;26:288-300.

[10] Timmermans A, *et al.* Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:160-7.

[11] Munro MG. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. Perm J 2014;18:55-70.

[12] Phelippeau J, *et al.* Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. Surg Oncol 2016;25:370-7.

[13] Christensen JW, *et al.* Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:55-64.

[14] Tuomi T, *et al.* Prediction of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer: Comparison of three risk-stratification models in a single-institution cohort. Gynecol Oncol 2017;144:510-4.

[15] Vargas R, *et al.* Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. Gynecol Oncol 2014;133:216-20.

[16] Cox Bauer CM, *et al.* Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol 2016;141:199-205.

[17] Canlorbe G, *et al.* Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. Ann Surg Oncol 2016;23:171-7.

[18] Bendifallah S, *et al.* Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? Br J Cancer 2015;112:793-801.

[19] Bendifallah S, *et al.* French Multicenter Study Evaluating the Risk of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer: Contribution of a Risk Scoring System. Ann Surg Oncol 2015;22:2722-8.

[20] Bendifallah S, *et al.* External validation of nomograms designed to predict lymphatic dissemination in patients with early-stage endometrioid endometrial cancer: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol 2015;212:56 e51-7.

[21] Koskas M, *et al.* Survival impact of lymphadenectomy stratified by nodal metastatic probability in endometrial cancer. Ann Surg Oncol 2014;21:2376-82.

[22] Bogani G, *et al.* Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. Int J Gynecol Cancer 2017;27:1685-93.

[23] Atri M, *et al.* Utility of PET/CT to Evaluate Retroperitoneal Lymph Node Metastasis in High-Risk Endometrial Cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 Trial. Radiology

2017;283:450-9.

[24] Lund AA, *et al.* Prognostic Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Endometrial Cancer: A Retrospective Study. Int J Gynecol Cancer 2017;27:1675-84.

[25] Lin KY, *et al.* Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus. Gynecol Oncol 2015;138:532-35.

[26] Lee TS, *et al.* Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2009;115:26-31.

[27] Sun C, *et al.* Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. Fertil Steril 2013;100:782-7.

[28] Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2015;27:302-7.

[29] Janda M, *et al.* Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:1224-33.

[30] Uccella S, *et al.* Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: An age-stratified multicenter study on 1606 women. Gynecol Oncol 2016;141:211-17.

[31] Marcos-Sanmartin J, *et al.* Does the Type of Surgical Approach and the Use of Uterine Manipulators Influence the Disease-Free Survival and Recurrence Rates in Early-Stage Endometrial Cancer? Int J Gynecol Cancer 2016;26:1722-6.

[32] Leitao MM, *et al.* Impact of Robotic Platforms on Surgical Approach and Costs in the Management of Morbidly Obese Patients with Newly Diagnosed Uterine Cancer. Ann Surg Oncol 2016;23:2192-8.

[33] Uccella S, *et al.* Impact of Obesity on Surgical Treatment for Endometrial Cancer: A Multicenter Study Comparing Laparoscopy vs Open Surgery, with Propensity-Matched Analysis. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:53-61.

[34] Ran L, *et al.* Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. PLoS One 2014;9:e108361.

[35] Gala RB, *et al.* Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:353-61.

[36] Maenpaa MM, *et al.* Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016;215:588.e581-7.

[37] Touboul C, *et al.* Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. Anticancer Res 2014;34:5671-6.

[38] Costales AB, *et al.* Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. Gynecol Oncol 2014;135:451-4.

[39] Querleu D, *et al.* 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol 2017;*in press.*

[40] Shih KK, *et al.* Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2011;122;608-11.

[41] Kumar S, *et al.* Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2014;132:38-43.

[42] Bogani G, *et al.* Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:301-11.

[43] Geppert B, *et al.* A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2017;145:256-61.

[44] Todo Y, *et al.* Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate- and high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2011;122:55-8.

[45] Todo Y, *et al.* Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors. Gynecol Oncol 2015;139:160-4.

[46] Beesley VL, *et al.* Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;136:87-93.

[47] Yost KJ, *et al.* Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. Obstet Gynecol 2014;124:307-15.

[48] Frost JA, *et al.* Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane

Database Syst Rev 2015;CD007585.

[49] Ballester M, *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;12:469-76.

[50] Holloway RW, *et al.* Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:405-15.

[51] How J, *et al.* Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;137:436-42.

[52] Tanner EJ, *et al.* Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;138:542-7.

[53] Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:288-97.

[54] Martinez A, *et al.* Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. Gynecol Oncol 2013;130:525-9.

[55] Nagai T, *et al.* A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. Ann Surg Oncol 2015;22:980-6.

[56] Lopez-Ruiz ME, *et al.* One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2016;143:54-9.

[57] Soliman PT, *et al.* A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2017;146:234-9.

[58] Naoura I, *et al.* Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;136:60-4.

[59] Ehrisman J, *et al.* Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol Rep 216;17:69-71.

[60] Luz R, *et al.* Omental Biopsy for Surgical Staging of Uterine Serous Carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1448-54.

[61] Bendifallah S, *et al.* A Predictive Model Using Histopathologic Characteristics of Early-Stage Type 1 Endometrial Cancer to Identify Patients at High Risk for Lymph Node Metastasis. Ann Surg Oncol 2015;22:4224-32.

[62] Kakhki VR, *et al.* Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1536-43.

[63] Ouldamer L, *et al.* Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. Ann Surg Oncol 2017;24:1660-6.

[64] Rodolakis A, *et al.* European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. Int J Gynecol Cancer 2015;25:1258-65.

[65] Baker WD, *et al.* Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. Gynecol Oncol 2017; 146:34-8.

[66] Laurelli G, *et al.* Long-Term Oncologic and Reproductive Outcomes in Young Women With Early Endometrial Cancer Conservatively Treated: A Prospective Study and Literature Update. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1650-7.

[67] Bosse T, *et al.* Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. Eur J Cancer 2015;51:1742-50.

[68] Bendifallah S, *et al.* Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. Surg Oncol 2017;26:1-7.

[69] Ouldamer L, *et al.* Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the FRANCOGYN study group. Br J Cancer 2016; 115:1296-303.

[70] Harkenrider MM, *et al.* American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. Brachytherapy 2017;16:95-108.

[71] Jouglar E, Barillot I. Evidence based medicine and high performance irradiation

techniques: endometrial cancer. Cancer Radiother 2014;18:495-500.

[72] Poorvu PD, *et al.* Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:1262-8.

[73] Barillot I, *et al.* Impact of post operative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMI ENDOMETRE French multicentre trial. Radiother Oncol 2014;111:138-43.

[74] Jhingran A, *et al.* A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e23-8.

[75] Small W Jr, *et al.* Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:428-34.

[76] Barillot I, Ruffier Loubiere A. Guidelines for the delineation of the lymph nodes areas in gynecological malignancies. Cancer Radiother 2013;17:571-4.

[77] Cattaneo R 2nd, *et al.* Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:866-71.

[78] Mitra D, *et al.* Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2016;140:167-75.

[79] Miller D, *et al.* Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2016;125:771.

[80] de Boer SM, *et al.* Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1114-26.

[81] Klopp A, *et al.* The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2014;4:137-44.

[82] Morneau M, *et al.* Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comite de l'evolution des pratiques en oncologie (CEPO). Gynecol Oncol 2013;131:231-40.

[83] Sorbe B, *et al.* Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer 2009;19:873-8.

[84] Creutzberg CL, *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;355:1404-11.

[85] Keys HM, *et al.* A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:744-51.

[86] Nout RA, *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;375:816-23.

[87] de Boer SM, *et al.* Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:797-809.

[88] de Jong RA, *et al.* Less gastrointestinal toxicity after adjuvant radiotherapy on a small pelvic field compared to a standard pelvic field in patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2012;22:1177-86.

[89] Elshaikh MA, *et al.* Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. Gynecol Oncol 2015;136:235-9.

[90] Wong AT, *et al.* Utilization of adjuvant therapies and their impact on survival for women with stage IIIC endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2016;142:514-9.

[91] Klopp AH, *et al.* Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:83-90.

[92] St Clair CM, *et al.* Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel

Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. Ann Surg Oncol 2016;23:1653-9.

[93] Plante M, *et al.* Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? Gynecol Oncol 2017;146:240-6.

[94] Touhami O, *et al.* Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;138:41-5.

[95] Lin Y, *et al.* Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy *Versus* Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2017;27:93-101.

[96] Barney BM, *et al.* The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:109-15.

[97] Townamchai K, *et al.* Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. Gynecol Oncol 2013;129:18-21.

[98] Modh A, *et al.* External pelvic and vaginal irradiation vs. vaginal irradiation alone as postoperative therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: Results of a National Cancer Database analysis. Brachytherapy 2017;16:841-6.

[99] Cham S, *et al.* Utility of radiation therapy for early-stage uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol 2017;145:269-76.

[100] Berton-Rigaud D, *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60.

[101] Matsuo K, *et al.* Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol 2017;145:78-87.

[102] Seagle BL, *et al.* Stage I uterine carcinosarcoma: Matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. Gynecol Oncol 2017;145:71-7.

[103] Beaver K, *et al.* Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. BJOG 2017;124:150-60.

[104] Salani R, *et al.* An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10.

[105] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. Eur J Cancer 2014;50:1628-37.

[106] O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2016;28:32-41.

Vers une nouvelle classification anatomopathologique : apport de la biologie moléculaire

M. Devouassoux-Shisheboran[1] *, C. Genestie[2], A. Auguste[2], A. Leary[2]
(Lyon, Villejuif)

Mots clés : cancer de l'endomètre, classification moléculaire, POLE, MSI, P53

Le carcinome endométrial représente le premier cancer gynécologique et la 4e cause de cancer chez la femme. D'après l'OMS 2014 [1], il comprend plusieurs types histologiques incluant les carcinomes endométrioïdes (80 % des cas, composés de glandes avec un revêtement de type endométrial), séreux (15 % des cas, composés de papilles et glandes avec un revêtement atypique ressemblant aux carcinomes séreux de l'ovaire), à cellules claires (< 5 % des cas, composés de cellules clarifiés avec des noyaux en clou de tapissier), mucineux (< 1 % des cas, avec une mucosécrétion intracellulaire dans plus de 50 % des cellules), indifférenciés (sans aucune différenciation) et dédifférenciés (comportant un contingent endométrioïde de grade 1-2 et un contingent indifférencié), et neuro-endocrines (souvent à petites cellules de type pulmonaire).

1. Hospices civils de Lyon - Groupement hospitalier Lyon Sud
165 chemin du Grand Revoyet - 69310 Pierre-Bénite
2. Centre anticancéreux Gustave Roussy - 14 rue Edouard Vaillant - 94800 Villejuif

Correspondance : Mojgan.devouassoux@chu-lyon.fr

Depuis 1982, Bokman [2] a regroupé les carcinomes endométriaux en deux groupes anatomocliniques, type I et type II, se distinguant sur le plan épidémiologique, clinique, histologique et pronostique. Les avancées de la biologie moléculaire sont venues, par la suite, corroborer cette classification binaire :

- Les carcinomes endométriaux de type I :
  - fréquence : 80 % ;
  - facteurs de risque : cancers hormono-dépendants, sur terrain d'hyperœstrogénie (âge moyen 55 ans, obèse, hypertendue, diabétique), association au syndrome de Lynch (3 % des carcinomes endométriaux) ;
  - type histologique : endométrioïde ;
  - précurseur : hyperplasie atypique de l'endomètre ;
  - anomalies moléculaires : P53 wild-type, perte de PTEN, instabilité microsatellitaire (même dans les cas sporadiques : 30 %), mutation du gène de la bêta-caténine ;
  - pronostic : 80 % stade I au diagnostic, survie globale à 5 ans : 80 %.
- Les carcinomes endométriaux de type II :
  - fréquence : 15-20 % ;
  - facteurs de risque : cancers non hormono-dépendants, sans terrain d'hyperœstrogénie, âge moyen 66 ans ;
  - type histologique : séreux ou à cellules claires ;
  - précurseur : carcinome séreux intraépithélial (SEIC) sur atrophie endométriale ;
  - anomalies moléculaires : P53 muté, pas d'anomalie de PTEN, ni des gènes MMR ;
  - pronostic : 10 % stade I au diagnostic, survie globale à 5 ans : 40 %.

Cependant, cette classification binaire n'est pas satisfaisante pour une partie des carcinomes endométriaux. En effet, environ 10 % des carcinomes ont un aspect morphologique ambigu, ne permettant pas leur classification histologique correcte, endométrioïde *versus* séreux. Des formes de passage entre carcinomes endométrioïdes et séreux existent, avec des carcinomes mixtes. Enfin, les carcinomes endométrioïdes de grade 3 ont des anomalies moléculaires de type II avec une mutation de P53. De plus, 20 % des carcinomes de type I rechutent, alors que 50 % des carcinomes de type II ne rechutent pas, réduisant la valeur pronostique de cette classification binaire.

De récentes analyses génomiques du TCGA (*The Cancer Genome Atlas Research Network*) [3] combinant des analyses génomiques, transcriptomiques, et protéomiques réalisées sur 373 carcinomes endométriaux de type endométrioïde et séreux, exclusivement, ont permis d'établir une nouvelle classification purement moléculaire en identifiant 4 classes de tumeurs du meilleur au plus mauvais pronostic :

- **ultra-mutées POLE** : des carcinomes endométrioïdes (10 % des carcinomes endométrioïdes) avec mutations de *POLE*, MSS, associé à un bon pronostic (le gène *POLE* code pour la sous-unité epsilon de DNA polymérase et est impliqué dans la réplication et la réparation de l'ADN) ;
- **hyper-mutées avec instabilité microsatellitaire** (**MSI**) : des carcinomes endométrioïdes MSI ;
- **à bas nombre de copies** : des carcinomes endométrioïdes MSS avec peu d'altérations du nombre de copies ;
- **à haut nombre de copies** : des carcinomes séreux-like (séreux et 25 % des endométrioïdes grade 3) avec peu de mutations (surtout mutations TP53), mais des nombreuses altérations de nombres de copies et un mauvais pronostic. Ce groupe se rapproche des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire et des carcinomes basal-like du sein, mais présente plus de mutations de *PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A* et *ARID1A* que ces deux types de carcinomes.

Les cohortes des essais, de type transPORTEC, ont permis la mise en application de cette classification moléculaire, en routine, en utilisant un minimum de techniques [4, 5]. Tout d'abord, une immunohistochimie avec les anticorps testant le MMR et le syndrome de Lynch est utilisée (MSH6, PMS2, MLH1, MSH2). Si les protéines ne sont pas exprimées, il s'agit du groupe MSI. Si ces protéines sont normalement exprimées, on recherche la mutation du gène *POLE*. S'il y a une mutation, il s'agit du groupe POLE. S'il n'y a pas de mutation, une expression immunohistochimique de la P53 est recherchée. Si le profil d'expression est celui de P53 muté (> 75 %+++ ou complétement négatif), il s'agit du groupe Serous-Like (P53 muté) et si P53 a un profil d'expression sauvage, il s'agit du groupe 3 moins muté (que les auteurs nomment NSMP : *non specific molecular profile*). Ce modèle connu sous le terme de ProMisE (*Proactive Molecular Risk classification tool for Endometrial cancers*) a montré une corrélation avec le suivi. Les groupes MSI et POLE n'ont pas développé de métastase à distance *versus* 50 % et 39 % de métastases à distance à 5 ans dans les groupes P53 mutée et NSMP, respectivement. La survie sans maladie à 5 ans est de 93 % dans le groupe POLE, 95 % dans le groupe MSI

versus 42 % dans le groupe P53 muté et 52 % dans le groupe P53 sauvage (NSMP) [4].

En complément de l'examen histologique des prélèvements des carcinomes endométriaux, cette nouvelle classification moléculaire va permettre une meilleure prise en charge thérapeutique des patientes. La meilleure connaissance et caractérisation des anomalies moléculaires ouvrent de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un futur proche [pour review, 6].

Déclaration publique d'intérêt

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

Bibliographie

[1] WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon 2014.

[2] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15(1):10-7.

[3] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497(7447):67-73.

[4] Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, *et al.* Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. Mod Pathol 2015;28(6):836-44.

[5] Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, *et al.* Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. Gynecol Oncol 2016;143(1):46-53.

[6] Genestie C, Leray A, Devouassoux-Shisheboran M, Auguste A. Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique. Bull Cancer 2017 (*in press*).

Actualités en radiothérapie postopératoire des cancers de l'endomètre

L. THOMAS
(Bordeaux)

Mots clés : RCMI, curiethérapie HDR, volume pelvien réduit, stadification ganglionnaire, radiothérapie guidée par l'image

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer gynécologique en France et atteint 7 275 femmes par an. Il s'agit d'un cancer de la femme ménopausée, de bon pronostic pour les stades localisés, mais il présente une grande hétérogénéité avec une survie globale de 74 à 92 % pour les cancers localisés stades I et II FIGO [1].

La prise en charge initiale est centrée sur la chirurgie après diagnostic anatomopathologique et bilan d'extension.

La décision chirurgicale est basée sur des informations provisoires concernant le type histologique, le grade et le stade et conduit à une première stratification de risques en 3 catégories modulant la prise en charge chirurgicale [2].

Institut Bergonié - Service de radiothérapie - 229 cours de l'Argonne - 33000 Bordeaux

Correspondance : l.thomas@bordeaux.unicancer.fr

Les informations définitives issues de l'analyse de la pièce opératoire permettent une deuxième stratification des risques basée sur le risque de récidive (grade, anatomopathologie, embolies vasculaires, extension ganglionnaire).

La décision de traitement adjuvant est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle était fondée initialement sur les recommandations publiées sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) en 2011 [3].

Les recommandations de la conférence de consensus ESMO-ESGO-ESTRO publiées en 2016 [1] sont actualisées avec des résultats récents et adaptées au contexte français par le Pr Querleu, sous l'égide de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

La décision de traitement adjuvant, prise en RCP, est fondée sur les facteurs de risque de rechute, intègre un niveau de risque supplémentaire pour les cancers endométroïdes stade I de risque intermédiaire haut et est, également, modulée par la réalisation d'une stadification ganglionnaire [2] (Tableau I).

Tableau I - Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive

Risque bas	**Risque intermédiaire**	**Risque intermédiaire haut**	**Risque élevé**
Endométrioïde stade IA G1-2 EL-	Endométrioïde stade IB G1-2 EL-	Endométrioïde stade IA-B G1-2 EL+ Endométroïde stade IA G3	Endométrioïde stade IB G3 Stades ≥ II (tous grades) : non endométrioïde

Les facteurs biologiques de pronostic ne sont pas encore inclus dans les arbres décisionnels de traitement adjuvant [4].

La réalisation des traitements adjuvants : curiethérapie, radiothérapie, chimiothérapie doit tenir compte de l'état général de la patiente et de ses comorbidités.

Les éléments nouveaux issus des nouvelles recommandations sont pour la radiothérapie :

- la recommandation de la RCMI (radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité et radiothérapie guidée par imagerie) ;
- la modulation des volumes d'irradiation en fonction de la réalisation de la stadification ganglionnaire, pour les stades I endométroïdes risque intermédiaire haut, haut risque et pour les stades II ;

– les modalités nouvelles de stadification ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle [5] qui peut être indiquée dans les cancers endométrioïdes à risque intermédiaire ;
– l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie pour les stades III au vu des résultats de PORTEC-3 mettant en évidence une augmentation de la survie sans rechute à 5 ans pour le groupe traité par radiochimiothérapie *versus* radiothérapie seule (69,3 % *versus* 58 %) [6].

Pour la curiethérapie, est confortée la recommandation d'une curiethérapie à haut débit de dose au niveau de la voute vaginale et une actualisation de ses indications.

I. LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie postopératoire améliore le contrôle locorégional pour les cancers de l'endomètre de risque intermédiaire et à haut risque, démontré dans les essais randomisés PORTEC-1 [7], GOG [8], ASTEC [9].

La radiothérapie pelvienne était classiquement délivrée avec technique de la boîte basée sur l'utilisation des limites anatomiques. Cette irradiation conformationnelle 3D (3D RT) permet une couverture du volume cible de planification mais entraîne une toxicité digestive tardive de 21 % [10, 11] majorée en cas d'adjonction de chimiothérapie [12].

Depuis les années 2000, la RCMI est réalisée pour les cancers gynécologiques [13].

Son utilisation a été privilégiée par la Haute autorité de Santé (HAS) dans les cancers du col de l'utérus à partir de 2015 du fait des avantages potentiels de ce type d'irradiation :
– haute conformité au volume cible ;
– épargne des tissus sains avec diminution des doses aux organes critiques avec impact potentiel sur la diminution de la toxicité aiguë et tardive ;
– escalade de dose au niveau de volumes cibles focalisés (volumes cibles ganglionnaires).

Les avantages potentiels de la RCMI ont été validés pour les cancers de l'endomètre, ce qui permet de la recommander dans l'indication postopératoire des cancers de l'endomètre.

Les études dosimétriques réalisées par Yang [14] et Lukovic [15] comparant la RCMI pelvienne *versus* une 3D RT ont montré une meilleure conformité au volume cible et une meilleure épargne des organes à risque.

Ceci a été montré également pour une RCMI étendue à la région lombo-aortique par Lian [16], étude comparative de la RCMI *versus* tomothérapie et 3D RT.

L'utilisation de la RCMI postopératoire dans les cancers de l'endomètre a montré, dans deux études de phase II prospective [17, 18], une réduction de la toxicité digestive aiguë grade 2 à moins de 30 % (28 %).

Shih [19] a montré une diminution du risque d'occlusion avec une RCMI *versus* une 3D RT (0,9 % à 5 ans *versus* 9,3 %).

Boothe [20] a constaté une diminution significative du taux d'infection urinaire pour un traitement de RCMI *versus* 3D RT (9,3 % *versus* 37,3 %).

En cas d'irradiation étendue en RCMI, il a été rapporté un taux de toxicité digestive tardive de 6,5 % sans toxicité duodénale [21]. De même, la toxicité hématologique est diminuée avec la RCMI *versus* 3D RT (31 % *versus* 60 %) [22] du fait de la diminution du volume de moelle hématologique irradiée [23].

Les facteurs dosimétriques prédictifs de toxicité hématologique ont été rapportés par Mell [24] avec nécessité d'optimisation sur la moelle hématopoïétique en cas de chimiothérapie associée [25].

Les études rétrospectives de la RCMI postopératoire donnent des résultats similaires en termes de survie globale à 3 ans et de survie sans rechute [26-29]. Les résultats de la phase II multicentrique de Jhingran [18], avec l'utilisation de la RCMI postopératoire, obtiennent des taux de survie sans rechute de 91 % à 3 ans et des taux de survie globale de 92 % à 3 ans.

La réalisation d'une RCMI nécessite les prérequis suivants.

- **Définition des volumes cibles de planification avec guide de consensus pour la délinéation du volume cible**. La définition du volume cible d'intérêt postopératoire (CTV vaginal et CTV ganglionnaire) est décrite dans les publications de Barillot [30] et Jhingran [18]. Les guides de délinéation ganglionnaire sont parfaitement décrits par Small et Barillot [31, 32]. Ceux-ci correspondent à la définition des volumes d'intérêt dans le cadre d'une irradiation pelvienne postopératoire standard.

En fonction de la réalisation de la lymphadénectomie pour les stades I endométrioïdes risque intermédiaire haut, haut risque et stades II, il existe un consensus européen pour proposer une irradiation pelvienne postopératoire sur un volume pelvien réduit. Le volume pelvien réduit décrit par de Jong [33] comprend la moitié proximale du vagin, les tissus paramétriaux jusqu'à la jonction S1-S2. Concernant le volume vaginal, le RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) [18] définit le concept de volume cible vaginal correspondant à l'union du volume vaginal délinéé sur une tomodensitométrie réalisée vessie vide et vessie pleine.

Le volume cible ganglionnaire inclut les ganglions iliaques externes et ilio-obturateurs et exclut les ganglions pré-sacrés et la partie distale des ganglions iliaques communs. De Jong [33], sans utilisation de RCMI, a constaté que l'irradiation d'un volume pelvien réduit diminuait de moitié la toxicité digestive tardive par rapport à l'irradiation d'un volume pelvien standard (33 % *versus* 60 %).

- **L'utilisation de la RCMI nécessite une définition des marges** par rapport au volume cible liée à l'état des organes adjacents pour lesquels l'état de réplétion ou de déplétion entraîne des mouvements de la voûte vaginale et du vagin. Ceux-ci ont été analysés dans les études de Jürgenliemk-Schulz [34], Taku [35] et Rash [36]. Les marges pour générer le volume cible prévisionnel sont de 7 mm par rapport au volume cible clinique vaginal (CTV vaginal) pour Jhingran [19] et pour Taku [35]. Pour Barillot [30], elles peuvent varier de 7 à 10 mm sous condition d'utilisation d'une radiothérapie guidée par l'image. Les marges préconisées pour le volume cible ganglionnaire sont de 7 mm [31] confortées par l'étude de Vilarino-Varela [37].

- **L'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image** est indissociable de la RCMI. Le contrôle de position sous l'appareil de traitement par imagerie embarquée (scanographie) améliore la précision de la délivrance de la dose par évaluation quotidienne du mouvement du volume cible en fonction de la réplétion des organes à risque (vessie, rectum).

- **L'utilisation des logiciels d'optimisation** de la dose en RCMI nécessite l'utilisation de contraintes de dose au niveau des organes à risque (rectum, vessie, cavité intestinale, sigmoïde, tête

fémorale et territoires hématopoïétiques). Ces contraintes de dose sont répertoriées dans l'article de Barillot [30]. L'optimisation de la dose au niveau des territoires hématopoïétiques décrite par Mell [24] est indiquée lors d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie [12].

En situation postopératoire, la radiothérapie doit être réalisée dans un délai de 9 semaines post-chirurgicales sous peine d'augmenter le risque de rechute [38] : survie sans rechute à 5 ans de 90 % *versus* 39 % si le délai est supérieur à 9 semaines.

En situation de rechute ganglionnaire, la RCMI permet une escalade de dose au niveau du site de la rechute. La RCMI est réalisée conjointement à une chimiothérapie concomitante permettant d'obtenir des taux de survie à 2 ans de 71 % avec une toxicité gastro-intestinale tardive de 8 % [39-41].

II. LA CURIETHÉRAPIE

En situation postopératoire, il s'agit d'une curiethérapie de la voûte vaginale.

La curiethérapie adjuvante seule est recommandée pour réduire le risque de rechute vaginale sur la base d'études randomisées [42]. L'étude PORTEC-2 [43] a montré que la radiothérapie n'améliore pas la survie globale et que la curiethérapie dans les stades I endométrioïdes risque intermédiaire permettait de diminuer les rechutes locales avec une meilleure qualité de vie [44].

La curiethérapie vaginale peut être proposée en complément de la radiothérapie externe. En cas de stade I, le niveau de l'association reste faible en l'absence d'essai prospectif randomisé ciblé sur cette question [45].

La réalisation d'une curiethérapie vaginale de complément à la radiothérapie externe permet de limiter la dose délivrée en radiothérapie externe à 45 Gy. Elle optimise la dose délivrée au niveau de la voûte vaginale. En effet, la voûte vaginale est le site préférentiel de rechute locale et la curiethérapie est un moyen de diminuer le risque de ne pas donner une dose suffisante au niveau du fond vaginal, du fait des mouvements de la voûte vaginale lors de la réalisation de la RCMI.

La curiethérapie de complément à la RCMI est systématiquement réalisée pour les cancers de l'endomètre endométrioïdes stades II et III et pour les cancers de l'endomètre type 2.

Le volume cible anatomoclinique comprend le tissu correspondant à la voûte vaginale et le tiers supérieur du vagin.

Il est recommandé de réaliser la curiethérapie de la voûte vaginale à haut débit de dose sous forme de séances de curiethérapie réalisées en ambulatoire [46].

La curiethérapie à haut débit de dose peut être planifiée sur imagerie tridimensionnelle, il n'existe pas de recommandations, ni d'évaluation en cours. Toutefois, en cas de rechute vaginale, la réalisation d'une dosimétrie optimisée guidée sur imagerie tridimensionnelle IRM et TDM, associée à une RCMI, a permis d'obtenir un contrôle local de 95 % à 3 ans [47] et une diminution de la toxicité digestive grade 3 (4 %) et de la toxicité vaginale grade 3 (5 %), ceci comparativement à un traitement par RT 3D associé à une curiethérapie dosimétrie 2D entraînant 18 % de toxicité digestive grade 3 et 50 % de toxicité vaginale grade 3 [48].

CONCLUSION

L'utilisation de la RCMI est recommandée en situation postopératoire pour les cancers de l'endomètre. L'association d'une radiothérapie guidée par l'image permet de s'assurer d'une délivrance adéquate de la dose sur le volume cible. L'étendue des volumes d'irradiation est modulée en fonction de la réalisation de la stadification ganglionnaire.

La curiethérapie vaginale est recommandée à haut débit de dose avec potentiellement une planification dosimétrique optimisée sur imagerie tridimensionnelle.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Int J Gynecol Cancer 2016;26:2-30.

[2] Body N, Lavoué V, De Kerdaniel O, Foucher F, Henno S, Cauchois A, *et al.* Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? BMC Cancer 2016;16:498.

[3] Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Societe Francaise d'Oncologie Gynécologique. Int J Gynecol Cancer 2011;21:945-50.

[4] Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, *et al.* Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. Clin Cancer Res 2016;22:4215-24.

[5] Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2017;145:256-61.

[6] Wong AT, Rineer J, Lee YC, Schwartz D, Safdieh J, Weiner J, *et al.* Utilization of adjuvant therapies and their impact on survival for women with stage IIIC endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2016;142:514-9.

[7] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, *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;355:1404-11.

[8] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:744-51.

[9] ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, *et al.* Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009;373:137-46.

[10] Vandecasteele K, Tummers P, Makar A, van Eijkeren M, Delrue L, Denys H *et al.* Postoperative intensity-modulated arc therapy for cervical and endometrial cancer: a prospective report on toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:408-14.

[11] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al; PORTEC Study Group. The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma: The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1246-55.

[12] Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, *et al.* Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:83-90.

[13] Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1613-21.

[14] Yang R, Xu S, Jiang W, Wang J, Xie C. Dosimetric comparison of postoperative whole pelvic radiotherapy for endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. Acta Oncol 2010;49:230-6.

[15] Lukovic J, Patil N, D'souza D, Millman B, Yaremko BP, Leung E, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy *versus* 3D conformal radiotherapy for postoperative gynecologic cancer: are they covering the same planning target volume? Cureus 2016;8:e467.

[16] Lian J, Mackenzie M, Joseph K, Pervez N, Dundas G, Urtasun R, Pearcey R. Assessment of

extended-field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:935-43.

[17] Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Williaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy M, Lerouge D. Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. Radiother Oncol 2014; 111:138-43.

[18] Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, *et al.* A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e23-8.

[19] Shih KK, Hajj C, Kollmeier M, Frey MK, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Alektiar KM. Impact of postoperative intensity-modulated radiation therapy (IMRT) on the rate of bowel obstruction in gynecologic malignancy. Gynecol Oncol 2016;143:18-21.

[20] Boothe D, Patel SH, Stessin A, Parashar B, Nori D, Wernicke AG. Comparing the rates of urinary tract infections among patients receiving adjuvant pelvic intensity modulated radiation therapy, 3-dimensional conformal radiation therapy, and brachytherapy for newly diagnosed endometrial cancer. Pract Radiat Oncol 2013; 3:269-74.

[21] Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:1262-8.

[22] Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1388-96.

[23] Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynaecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:516-21.

[24] Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Haslam JJ, Mehta N, Yamada SD, *et al.* Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1356-65.

[25] Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, *et al.* Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:83-90.

[26] Hsieh CH, Shueng PW, Hsiao SM, Wei MC, Wu WY, Sun HD, *et al.* Helical tomotherapy provides efficacy similar to that of intensity-modulated radiation therapy with dosimetric benefits for endometrial carcinoma. Onco Targets Ther 2012;5:245-53.

[27] Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, Kelley JL. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. Gynecol Oncol 2006;102:195-9.

[28] Bouchard M, Nadeau S, Gingras L, Raymond PE, Beaulieu F, Beaulieu L, *et al.* Clinical outcome of adjuvant treatment of endometrial cancer using aperture-based intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1343-50.

[29] Shih KK, Milgrom SA, Abu-Rustum NR, Kollmeier MA, Gardner GJ, Tew WP, *et al.* Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2013;128:535-9.

[30] Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma. Cancer Radiother 2016;20(suppl):S189-95.

[31] Small W Jr, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, *et al.* Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:428-34.

[32] Barillot I, Ruffier Loubiere A. Guidelines for the delineation of the lymph nodes areas in gynecological malignancies. Cancer Radiother 2013;17:571-4.

[33] de Jong RA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Mourits MJ, Arts HJ, *et al.* Less gastrointestinal toxicity after adjuvant radiotherapy on a small pelvic field compared to a standard

pelvic field in patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2012;22:1177-86.

[34] Jürgenliemk-Schulz IM, Toet-Bosma MZ, de Kort GA, Schreuder HW, Roesink JM, Tersteeg RJ, van der Heide UA. Internal motion of the vagina after hysterectomy for gynaecological cancer. Radiother Oncol 2011;98:244-8.

[35] Taku N, Dise J, Kenton O, Yin L, Teo BK, Lin LL. Quantification of vaginal motion associated with daily endorectal balloon placement during whole pelvis radiotherapy for gynecologic cancers. Radiother Oncol 2016;120: 532-6.

[36] Rash D, Hagar Y, Cui J, Hunt JP, Valicenti R, Mayadev J. Interfraction motion of the vaginal apex during postoperative intensity modulated radiation therapy: are we missing the target? Int J Gynecol Cancer 2013;23:385-92.

[37] Vilarino-Varela MJ, Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, Powell MEB. A verification study of proposed pelviclymphnodelocalisation guidelines using nanoparticleenhanced magnetic resonance imaging. Radiother Oncol 2008;89:192-6.

[38] Cattaneo R 2nd, Hanna RK, Jacobsen G, Elshaikh MA. Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88:866-71.

[39] Ho JC, Allen PK, Jhingran A, Westin SN, Lu KH, Eifel PJ, Klopp AH. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. Gynecol Oncol 2015;139:40-6.

[40] Shirvani SM, Klopp AH, Likhacheva A, Jhingran A, Soliman PT, Lu KH, Eifel PJ. Intensity modulated radiation therapy for definitive treatment of paraortic relapse in patients with endometrial cancer. Pract Radiat Oncol 2013;3:e21-8.

[41] Townamchai K, Poorvu PD, Damato AL, DeMaria R, Lee LJ, Berlin S, *et al.* Radiation dose escalation using intensity modulated radiation therapy for gross unresected node-positive endometrial cancer. Pract Radiat Oncol 2014;4:90-8.

[42] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, *et al.* Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer 2009;19:873-8.

[43] Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, *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;375:816-23.

[44] de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, *et al.* Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized PORTEC-2 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:797-809.

[45] Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2016;140:167-75.

[46] Harkenrider MM, Block AM, Alektiar KM, Gaffney DK, Jones E, Klopp A, *et al.* American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: a comprehensive review. Brachytherapy 2017;16:95-108.

[47] Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, *et al.* Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC-1 risk stratification. Radiother Oncol;113:126-31.

[48] Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A, Drouin P, Gauthier P, Provencher D, *et al.* Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. Gynecol Oncol 2006;101:445-9.

Cancer de l'endomètre : nouvelles drogues, essais cliniques en cours et à venir

A. Floquet *, C. Chakiba
(Bordeaux)

Mots clés : cancer de l'endomètre, drogues, essais cliniques

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre a la réputation d'être un cancer de bon pronostic, étant le plus souvent découvert à un stade précoce en raison de l'existence d'un maître symptôme représenté par les métrorragies post-ménopausiques. C'est le plus fréquent des cancers gynécologiques après le cancer du sein. Son incidence est en augmentation dans les pays industrialisés reflétant l'augmentation de la prévalence de l'obésité, celle des syndromes métaboliques mais également l'allongement de l'espérance de vie. En France, son incidence estimée est de plus de 7 275 nouveaux cas (NC) par an, en 2012, en augmentation comme dans tous les pays industrialisés. On lui attribue pour la même année, 2 025 décès [1].

Institut Bergonié - Service d'oncologie médicale
229 cours de l'Argonne - 33000 Bordeaux

* Correspondance : a.floquet@bordeaux.unicancer.fr

I. BIOLOGIE ET CANCER

Historiquement, deux types de tumeurs ont été définis : le type I, le plus fréquent, représenté par l'adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec présence de récepteurs hormonaux et le type II, correspondant à l'adénocarcinome non endométrioïde, de haut grade avec mutation p53 et sans expression des récepteurs hormonaux [2]. Cette distinction a largement été utilisée pour décider des modalités des traitements médicaux. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de caractériser les anomalies des différents types histologiques de tumeurs utérines (type endométrioïde, séreux, à cellules claires ou carcino-sarcome). Les travaux du *Cancer Genome Atlas* [3], concernant principalement des cancers de type endométrioïde ou séreux, ont mis en évidence leurs hétérogénéités en identifiant quatre sous-groupes distincts : POLE ultramuté, hypermuté MSI, nombre de copies faible MSS, nombre de copies élevé de type séreux-like, aux profils évolutifs dictincts.

Ceci a conduit certains auteurs [4] à proposer l'utilisation de ces classifications pronostiques et/ou prédictives comme aide à la décision thérapeutique. Ces outils restent toutefois, à ce jour, à valider de façon prospective.

II. ESSAIS CLINIQUES

L'évaluation de nouveaux médicaments s'effectue en premier lieu en situation de tumeurs avancées, d'emblée métastatiques ou en rechute. Si la réalisation de phases précoces s'avère relativement facile, la mise en place de phases III ou de phases II randomisées, requérant un plus grand nombre de patientes, est nettement plus difficile : une collaboration d'équipes est indispensable, le plus souvent au niveau international. L'adjonction systématique d'études biologiques augmente aussi la complexité de ces études.

Actuellement, sous l'égide du groupe GINECO (Groupe d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovarien et du sein) quatre essais cliniques sont en cours :

- l'essai **FANDANGO** : l'étude de phase II randomisée en double aveugle compare chimiothérapie par paraplatine-paclitaxel avec ou sans nintédanib en situation de cancer de l'endomètre avancé ou en rechute ;

- l'essai **VICTORIA** : l'étude de phase I/II randomisée, non comparative, évalue l'AZD2014 (double mTORC1/mTORC2) en combinaison avec anastrazole *versus* anastrazole seul dans le traitement de l'adénocarcinome endométrial métastatique avec récepteurs hormonaux positifs ;
- l'essai **ENDOLA** : l'étude de phase I/II explore la tolérance et l'efficacité de l'association ENDOxan métronomique, metformine et OLAparib dans les cancers de l'endomètre métastatiques ou en rechute ;
- l'essai **NICCC** : l'étude de phase II randomisée compare le nintedanib à la chimiothérapie standard en situation de rechute d'un carcinome à cellules claires de l'ovaire ou de l'endomètre.

De nombreuses études sont également en cours de par le monde évaluant notamment la place des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR, de la metformine, des hormonothérapies, des anti-angiogéniques et de leurs éventuelles associations. Plus récemment, les anti-parp et les immunothérapies sont entrés dans le champ des essais cliniques. Un grand nombre de données se trouvent ainsi accumulées, qui vont contribuer à mieux sélectionner les traitements médicaux à proposer à chaque patiente.

CONCLUSION

Les défis de la recherche fondamentale et clinique sont majeurs : permettre de dégager les voies de cancérogénèse clés des différentes formes de tumeur de l'endomètre, explorer les thérapeutiques ciblées ou non susceptibles d'être efficaces et valider leur balance bénéfices/risques dans cette population à moyenne d'âge élevée et porteuse de comorbidités fréquentes comme l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète. La segmentation des différents types de cancer de l'endomètre rend indispensable une collaboration de grande ampleur pour relever les enjeux d'une prise en charge de qualité afin d'améliorer la survie des patientes.

Déclaration publique d'intérêt

AstraZeneca, Roche (*Board*, congrès, essais cliniques) Boehringer Ingelheim (essais cliniques).

Bibliographie

[1] Francim/Hospices civils de Lyon/INCa/Inserm/InVS 2013. http://www.invs.sante.fr ; http://lesdonnées.e-cancer.fr.

[2] Bokhman JV. Two pathogenic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15:10-17.

[3] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497(7447):67-73.

[4] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. Lancet Oncol 2014;15:e268-78.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Dixième partie

Session des internes

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle

E. MAISONNEUVE
(Paris)

Mots clés : allo-immunisation érythrocytaire, anémie fœtale, transfusion in utero, Doppler, génotypage Rhésus

INTRODUCTION

Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-D (RH1 en nomenclature internationale), anti-Kell (KEL1) et anti-c (RH4) sont responsables de maladies hémolytiques du fœtus et du nouveau-né (MHFN) sévères. Le succès de la prise en charge des grossesses compliquées d'allo-immunisation repose, d'une part, sur le diagnostic d'incompatibilité fœto-maternelle grâce au génotypage fœtal et, d'autre part, sur la détection précoce des anémies fœtales modérées à sévères

Hôpital Armand Trousseau - Pôle de périnatalité
26 avenue du Dr Arnold Netter - 75012 Paris
- Service de médecine fœtale
- Centre national de référence d'hémobiologie périnatale (CNRHP)

Correspondance : emelinem@yahoo.com

grâce à l'échographie Doppler. La transfusion fœtale intravasculaire a complètement transformé le pronostic de cette pathologie, permettant d'éviter de nombreux décès *in utero* ainsi que les conséquences de la grande prématurité. Au-delà de 32–34 semaines d'aménorrhée (SA), l'extraction prématurée en vue d'une transfusion postnatale peut paraître logique, mais expose le nouveau-né prématuré et anémique à des difficultés d'adaptation extra-utérine plus sévères qu'en l'absence d'anémie.

Physiopathologie

L'allo-immunisation est la réponse immunitaire de l'organisme au contact d'antigènes érythrocytaires, leucocytaires ou sériques étrangers. Les trois situations à risque d'allo-immunisation sont : les grossesses, lors du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, les transfusions sanguines et les greffes de peau et d'organes.

La prévalence des allo-immunisations érythrocytaires fœto-maternelles en France est de 0,5 à 1 % des grossesses [1]. Lors d'une grossesse, dans certaines situations sensibilisantes, des hématies fœtales peuvent passer dans la circulation maternelle. Si la mère est RH:-1 et le fœtus RH:1, le premier contact entre le sérum maternel et l'antigène D très immunogène des globules rouges fœtaux va entraîner la production d'allo-anticorps anti-D de type IgM par le système immunitaire maternel (réponse primaire). Les IgM ne traversant pas la barrière placentaire, l'allo-immunisation n'aura donc habituellement pas de conséquence pour cette première grossesse. Un deuxième contact entre le sérum maternel et l'antigène D fœtal, survenant le plus souvent lors des grossesses suivantes, va entraîner une réponse immunitaire secondaire : une production massive et rapide d'IgM et d'IgG (en 24-48 heures). Les IgG vont traverser le placenta et se diriger contre les hématies fœtales, entraînant une hémolyse pouvant conduire au décès *in utero* du fœtus [2].

Les situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle augmentent le risque d'allo-immunisation, mais il existe également un passage spontané d'hématies fœtales dont l'importance augmente avec l'âge gestationnel (5,5 % et 7 % d'hémorragies fœto-maternelles asymptomatiques dépistées par test de Kleihaeur à 29 et 34 SA respectivement) [3]. Ce risque de passage est le plus important au moment de l'accouchement [2, 4].

L'allo-immunisation peut entraîner de graves conséquences fœtales et néonatales. L'hémolyse fœtale entraîne une anémie. Pour pallier

cette anémie, une érythropoïèse compensatrice se produit, aboutissant à une hépatomégalie, à l'origine d'une souffrance hépatocytaire fœtale (par compression des hépatocytes et des vaisseaux hépatiques). Cette souffrance hépatique entraîne une diminution de la synthèse des protéines hépatiques, dont l'albumine, à l'origine d'une diminution de la pression oncotique. Si l'anémie n'est pas corrigée par une transfusion *in utero*, l'activité myocardique va augmenter, entraînant une défaillance cardiaque, puis un état d'anasarque fœtale (ascite, épanchement péricardique, œdème sous-cutané, hydramnios, hypertrophie placentaire, etc.) et peut conduire à la mort fœtale *in utero* (MFIU) [5, 6]. Durant la grossesse, la bilirubine libérée lors de l'hémolyse est éliminée par le foie maternel. À la naissance, le foie du nouveau-né est immature, la bilirubine libre n'est pas conjuguée correctement et il existe un risque d'ictère nucléaire. D'autre part, la présence d'anticorps maternels persistants dans sa circulation, peut nécessiter la réalisation d'une exsanguino-transfusion pour limiter l'hémolyse néonatale [2, 4].

Épidémiologie

L'allo-immunisation anti-RhD (RH1) est devenue rare depuis la généralisation de la prophylaxie par immunoglobulines anti-D au cours des années 1970. Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale [7]. Les autres immunisations pouvant être fréquemment à l'origine d'une anémie fœtale sont, par ordre de fréquence décroissante, l'immunisation anti-Kell (K1) et l'immunisation anti-c (RH4), et exceptionnellement anti-E (RH3) [8]. Enfin, de très nombreuses autres immunisations peuvent provoquer des maladies hémolytiques du foetus et du nouveau-né (MHFN), mais de manière beaucoup plus rare (plus d'une centaine d'anticorps décrits : M, Duffy, Kidd, etc.) [4].

Prise en charge des grossesses avec allo-immunisation fœto-maternelle

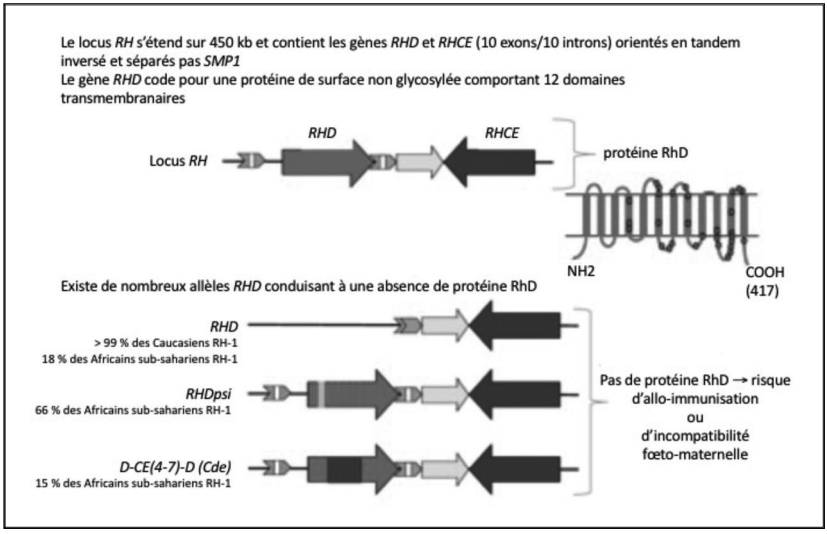
La prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue a pour but de détecter précocement l'apparition d'une anémie fœtale, afin d'intervenir avant la constitution d'une anasarque qui est associée à un pronostic moins favorable.

I. LE GÉNOTYPAGE NON INVASIF DU RHÉSUS FŒTAL

En 1990, Lo *et al.* ont démontré la présence d'ADN fœtal libre dans le sang maternel. Cet ADN est présent en quantité suffisante pour permettre la détermination du Rhésus fœtal (3,4 % de l'ADN total plasmatique au deuxième trimestre et à 6,2 % en fin de grossesse) [9-12]. Afin d'étudier l'ADN fœtal libre et de déterminer le Rhésus du fœtus, il faut amplifier par PCR le gène RHD, car l'antigène D est codé par le gène RHD. Pour le génotypage du Rhésus fœtal, la technique utilisée est la PCR en temps réel, avec une détermination fiable dès 12 SA. Afin de prévenir le risque de faux négatifs, chaque génotypage Rhésus revenant négatif est recontrôlé. Le kit Jacques Boy® première génération amplifie les exons 7 et 10 du gène RHD. Il est applicable dans la population caucasienne, au sein de laquelle la présence des exons 7 et 10 est retrouvée chez 99 % des sujets RH:1 (D positif). Ainsi, chez les sujets RH:-1 (D négatif), les exons 7 et 10 seront absents dans le cas d'une délétion complète du gène RHD [13].

Cependant, il existe des cas particuliers qui doivent être connus pour interpréter le génotypage Rhésus D fœtal (Figure 1). En effet, il existe, selon l'origine ethnique, des variations génétiques [13] :

Figure 1 - Base moléculaire du génotypage RHD, A. Mailloux, CNRHP biologique



– dans la population caucasienne, 15 % des individus sont de phénotype RH:-1. Chez 99 % de ces sujets, ce phénotype est dû à une délétion du gène RHD ;
– dans la population africaine, la fréquence de sujets RH:-1 est de 5 %. Plusieurs génotypes sont à l'origine de ce phénotype : on observe une délétion du gène D dans 18 % des cas. Dans 66 % des cas, il existe un gène D Ψ ou « pseudogène », dans lequel l'ajout de 37 paires de bases induit l'apparition d'un codon stop empêchant la traduction du gène en protéine. Il n'y a donc pas d'antigène D à la surface des hématies ;
– le phénotype RH:-1 est très rare dans la population asiatique (fréquence $< 0{,}1$ %). Il a pour principale origine une délétion partielle de l'exon 9 du gène RHD ou la présence d'une mutation sur ce gène.

Le génotypage fœtal Kell (KEL1) est utilisé dès 13 SA pour les patientes allo-immunisées anti-Kell, afin de déterminer s'il existe une incompatibilité fœto-maternelle (fœtus Kell+).

Les génotypages fœtaux c (RH4) et E (RH3) sont également réalisés au CNRHP à partir de 12 SA [14]. Les antigènes C (RH:2), E (RH:3), c (RH:4) et e (RH:5) sont codés par le gène *RHCE*. Les antigènes C/c et E/e fonctionnent par couple, ils sont co-dominants. Les hématies possèdent, ainsi, l'un ou les deux antigènes à leur surface. Les gènes *RHD* et *RHCE* sont composés de dix exons, ils sont situés sur le chromosome 1, et organisés en position « tête-bêche » (Figure 1).

Au total, dans les immunisations anti-D, anti-Kell, anti-c, anti-E, la prise en charge est facilitée par la réalisation, dès le premier trimestre, d'un génotypage Rhésus fœtal non-invasif sur sang maternel [14, 15]. La surveillance ne s'impose que lorsque le génotypage fœtal est positif, correspondant à une incompatibilité fœto-maternelle. Elle peut être interrompue lorsque le génotype fœtal est négatif, confirmé sur un 2e prélèvement.

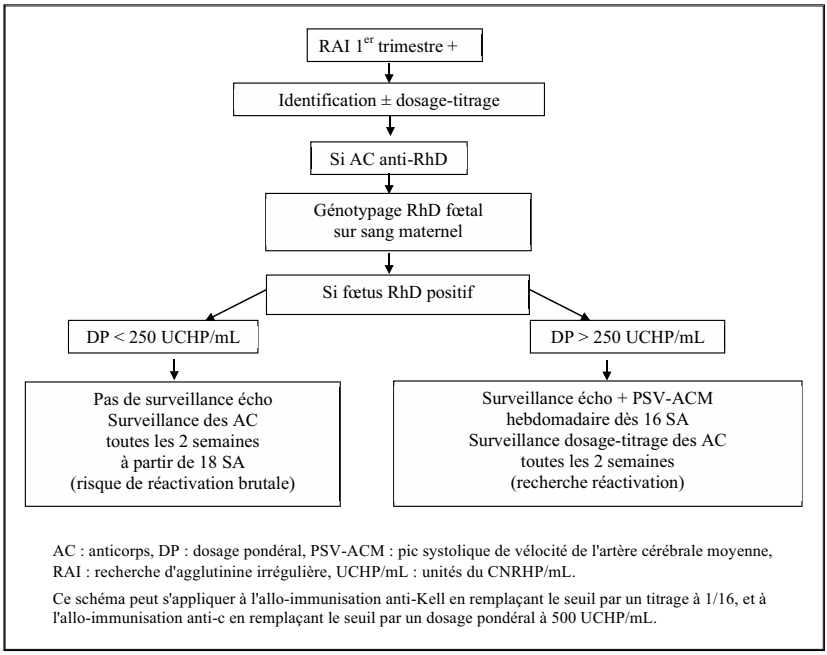
II. DOSAGE PONDÉRAL ET TITRAGE DES ANTICORPS

Le risque d'anémie fœtale peut pratiquement être considéré comme nul lorsque le dosage pondéral de l'anticorps reste inférieur à 1 µg/mL, soit 250 UCHP/mL, ou lorsque le titrage est inférieur à 1/16. Certains anticorps, comme les anti-Kell, ne peuvent être dosés et

l'évaluation du risque ne repose alors que sur le titrage pour lequel de grandes variations peuvent exister d'une technique à l'autre, mais également avec une même technique au sein d'un même laboratoire. On considère qu'un titre ≥ 1/16e est à risque d'anémie fœtale [4].

La surveillance fœtale en cas d'allo-immunisation maternelle peut être résumée selon le schéma représenté sur la Figure 2.

Figure 2 - Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-D



AC : anticorps, DP : dosage pondéral, PSV-ACM : pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne, RAI : recherche d'agglutinine irrégulière, UCHP/mL : unités du CNRHP/mL.

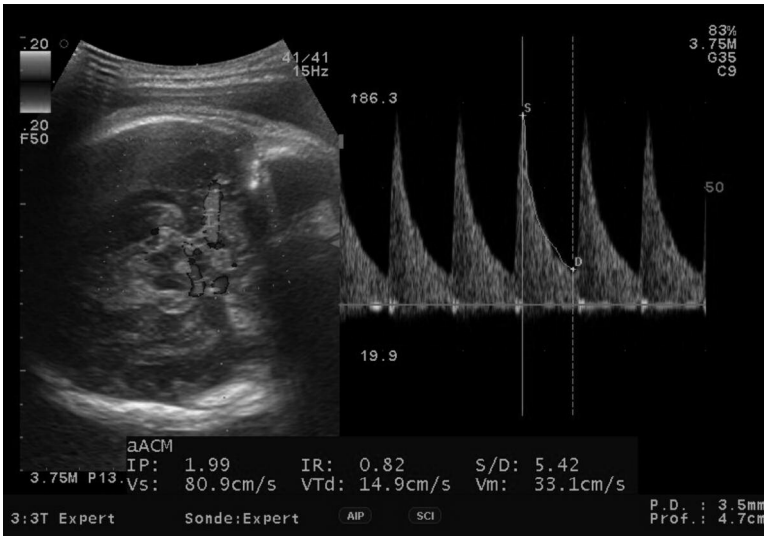
Ce schéma peut s'appliquer à l'allo-immunisation anti-Kell en remplaçant le seuil par un titrage à 1/16, et à l'allo-immunisation anti-c en remplaçant le seuil par un dosage pondéral à 500 UCHP/mL.

III. DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE FŒTALE PAR ÉCHOGRAPHIE-DOPPLER DE L'ARTÈRE CÉRÉBRALE MOYENNE

Le diagnostic de l'anémie fœtale a été révolutionné par la mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) (Figure 3) [16, 17]. Dans le contexte d'une allo-immunisation érythrocytaire sévère à risque d'anémie fœtale, cette mesure doit être

réalisée systématiquement de manière hebdomadaire. Les autres signes d'anémie fœtale reposent sur les signes échographiques d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaississement du placenta. L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé [18]. La mesure du PSV-ACM, réalisée de manière hebdomadaire en cas de situation à risque, permet d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque (sensibilité = 100 %, spécificité = 78 %) [17]. Dans les situations à haut risque, les anomalies caractéristiques du rythme cardiaque fœtal, comme le tracé sinusoïdal, sont tardives et peu spécifiques.

Figure 3 - Doppler de l'artère cérébrale moyenne



La mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne se fait sur une coupe axiale comprenant les thalami et le septum pellucidum (coupe du BIP). Le Doppler couleur permet de visualiser le polygone de Willis. La mesure doit être réalisée chez un fœtus au repos.
Le curseur doit être situé sur le 1/3 proximal de l'artère cérébrale moyenne proximale (la plus proche de la sonde d'échographie), avec un axe de tir faisant un angle de moins de 30° avec le vaisseau. Le CFEF recommande 3 mesures.
La valeur absolue du pic de vélocité la mieux mesurée doit être exprimée en multiples de la médiane (www.perinatology.com).

IV. TRAITEMENT DE L'ANÉMIE FŒTALE : LES TRANSFUSIONS *IN UTERO*

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intrapéritonéale, avant l'avènement de l'échographie, sous repérage radiologique du fœtus. Les premières transfusions fœtales intravasculaires ont été réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970, puis sous guidage échographique dans les années 1980. Cette simplification de l'abord sanguin fœtal et de la transfusion vasculaire *in utero* (TIU) a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques. La TIU est réalisée en salle d'échographie interventionnelle, ou préférentiellement au bloc opératoire, lorsque l'âge gestationnel permet d'envisager une extraction fœtale en cas de complication peropératoire (habituellement à partir de 25 à 26 SA, cet âge gestationnel étant à discuter au préalable avec la patiente, au vu du risque très élevé de morbi-mortalité néonatale que représente l'association de l'extrême prématurité, de la maladie hémolytique sévère et d'une situation d'hypoxémie ou de bas-débit surajoutée).

Le sang devra être soigneusement sélectionné afin d'assurer la compatibilité avec le sang maternel et fœtal. Il sera nécessairement O RhD-négatif et compatible avec le phénotype sanguin maternel (Kell, Jka, etc.), afin d'éviter l'apparition de nouvelles immunisations qui rendraient délicate la sélection de culots pour les transfusions ultérieures. Le sang est déleucocyté, déplasmatisé et irradié. Actuellement, compte tenu du niveau de déleucocytation en France, et du fait que le cytomégalovirus (CMV) est transporté par les leucocytes, il n'y a pas d'argument pour que la séronégativité pour le CMV du concentré de globules rouges (CGR) leucodéplété réduise le risque de transmission de CMV par rapport à la leucodéplétion seule. Enfin, le culot est concentré pour obtenir un hématocrite de plus de 70 % afin de limiter au minimum le volume à transfuser [19].

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal dans la veine ombilicale et la mesure du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané, type Hemocue®. Les quantités de sang à transfuser sont estimées à l'aide d'abaques faisant intervenir le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine cible et l'hématocrite du culot globulaire. La TIU simple, plus rapide que l'exsanguino-transfusion *in utero* et donnant des résultats équivalents, est aujourd'hui la règle [20].

La TIU reste un geste invasif non dénué de risques, même s'il est parfois difficile de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente, notamment en cas d'anasarque. Le taux de morbidité sévère et de pertes fœtales varie de 1,2 % à 3 % par procédure selon les auteurs [18, 21]. Dans l'éventualité de complications survenant au cours ou au décours de l'intervention, les mesures préventives des complications de la prématurité doivent être mises en œuvre : cure de corticoïdes 48 h avant la TIU, réalisation du geste dans un centre de type 3 avant 32 SA et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

Au-delà de 32-34 SA, le rapport bénéfice/risque d'une TIU par rapport à une extraction fœtale doit être évalué. L'existence d'une anasarque doit faire surseoir à une extraction immédiate qui rendrait la réanimation néonatale extrêmement difficile et à risque de morbi-mortalité élevé. Il est ainsi préférable de réaliser une TIU, permettant la régression de l'anasarque avant la naissance (ce qui peut prendre deux à trois semaines) [22].

V. TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE NON INVASIF DES ALLO-IMMUNISATIONS TRÈS SÉVÈRES

En cas d'allo-immunisations érythrocytaires très sévères avec antécédent de perte fœtale à la grossesse précédente, certaines équipes traitent les patientes par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) polyvalentes et/ou plasmaphérèses répétées, afin de décaler la date de la première transfusion. Les immunoglobulines polyvalentes semblent efficaces afin de décaler l'âge gestationnel de la première TIU d'environ 2 semaines, mais il n'existe actuellement que quelques séries rétrospectives ou prospectives et aucune étude randomisée [23-25]. Ainsi, l'équipe du Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) retient comme indications de traitement par Ig IV polyvalentes : les allo-immunisations érythrocytaires avec un taux d'anticorps très élevé, un antécédent de première TIU avant 20 SA et/ou un antécédent de MFIU suite à une TIU précoce. Le schéma thérapeutique utilisé par le CNRHP est : Ig IV 1 g/kg/semaine à partir de 11 SA et jusqu'à la première TIU. Il n'existe actuellement pas de schéma thérapeutique standardisé [24].

VI. PRONOSTIC À LONG TERME DE L'ANÉMIE FŒTALE

Les séries prospectives de suivi des enfants nés après TIU rapportent un développement cérébral normal dans 90 à 98 % des cas, ce qui signifie qu'un développement anormal peut être retrouvé chez un enfant sur dix dans les publications les plus défavorables. La présence d'une anasarque lors du diagnostic d'anémie est un facteur de risque indépendant de séquelles neurologiques à long terme [18, 26].

Quelques rares cas de lésions cérébrales fœtales, probablement anoxiques, ont été rapportés [27, 28]. Dans les cas observés, il existait à chaque fois une situation d'anémie profonde avec anasarque. Malgré une prise en charge par TIU efficace, avec régression complète des signes d'anasarque, nous avons vu apparaître des dilatations ventriculaires sévères, avec parfois des signes de leucomalacie périventriculaire secondaire et des atteintes cérébelleuses à type d'hypoplasie uni ou bilatérale. Il est donc recommandé de réaliser une IRM cérébrale à 32 SA pour les fœtus dont l'hémoglobine a été inférieure à 5 g/dL et/ou en cas de transfusions fœtales répétées.

CONCLUSION

Le génotypage fœtal non invasif et le Doppler de l'artère cérébrale moyenne sont des outils essentiels pour la prise en charge des patientes enceintes allo-immunisées. La transfusion fœtale *in utero* est l'une des rares thérapeutiques fœtales efficaces, permettant la survie sans séquelles d'enfants dont le pronostic spontané aurait été défavorable. Les thérapies non invasives, telles que les immunoglobulines polyvalentes, semblent efficaces afin de décaler l'âge gestationnel de la première TIU. La gravité de la pathologie sous-jacente et le risque de complications iatrogènes doivent, néanmoins, être prises en compte et incitent à une identification et à une prise en charge les plus précoces possibles. La prise en charge des allo-immunisations érythrocytaires, a fortiori compliquées d'anémie fœtale, nécessite une multidisciplinarité dans un centre d'expertise impliquant obstétriciens, échographistes, immuno-hématologues et pédiatres, afin d'améliorer le pronostic de ces grossesses.

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] Branger B, Winer N. Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35(1 Suppl):1S87-1S92.

[2] Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Mace G, Nguyen A, *et al.* Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC pédiatrie 2012 ; Elsevier Masson.

[3] Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Broosard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. [Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1987;16(1):101-11.

[4] Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, *et al.* Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation: State-of-the art. Gynecol Obstet Fertil 2010;38(3): 205-13.

[5] Guilbaud L, Maisonneuve E, Garabedian C, Castaigne V, Pernot F, Houfflin-Debarge V, *et al.* Suivi et traitement des allo-immunisations érythrocytaires en période néonatale. Revue de Médecine périnatale 2013;5(4):186-94.

[6] Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev 2000;14(1):44-61.

[7] Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S, Italian Society of Transfusion M, *et al.* Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. Blood Transfus 2015;13(1):109-34.

[8] Moise KJ, Jr., Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol 2012;120(5):1132-9.

[9] Lo YM, Patel P, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA, Wainscoat JS. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. Lancet 1990;335(8703):1463-4.

[10] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, *et al.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350(9076):485-7.

[11] Van der Schoot CE, Soussan AA, Koelewijn J, Bonsel G, Paget-Christiaens LG, de Haas M. Non-invasive antenatal RHD typing. Transfus Clin Biol 2006;13(1-2):53-7.

[12] Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N, *et al.* Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. Br J Haematol 2002;119(1):255-60.

[13] Mailloux A, Brossard Y, Da Silva N. Génotypage RHD fœtal : interprétation. Site du Centre de Référence en Hémobiologie Périnatale 2009.

[14] Rodrigues Da Silva N, Deray M, Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Maisonneuve E, Cortey A, *et al.* Le génotypage fœtal non invasif chez les femmes enceintes allo-immunisées. Transfus Clin Biol 2017;24(3S):285-313.

[15] Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, *et al.* Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. Mol Diagn 2004;8(1): 23-31.

[16] Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5(6):400-5.

[17] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr., *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell

alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342(1):9-14.

[18] Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005;192(1):171-7.

[19] Collège de la Haute Autorité de santé H. Transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives : Méthode recommandations pour la pratique clinique. 2014.

[20] Guilbaud L, Garabedian C, Cortey A, Rakza T, Carbonne B, Houfflin-Debarge V. *in utero* treatment of severe fetal anemia resulting from fetomaternal red blood cell incompatibility: a comparison of simple transfusion and exchange transfusion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;201:85-8.

[21] Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50(2):180-6.

[22] Maisonneuve E, Jayot A, Friszer S, Castaigne V, Cynober E, Pernot F, *et al.* Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization. Fetal Diagn Ther 2017.

[23] Houston BL, Govia R, Abou-Setta AM, Reid GJ, Hadfield M, Menard C, *et al.* Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: a case report. Transfus Apher Sci 2015;53(3):399-402.

[24] Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. Expert Rev Hematol 2017;10(4):337-44.

[25] Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunisation for improving health outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2012(9):CD007096.

[26] Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol 2012;206(2):141.e1-8.

[27] Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, Castaigne V, Cortey A, Brossard Y. Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. Obstet Gynecol 2008;112(2 Pt 2):442-4.

[28] Simonazzi G, Bernabini D, Curti A, Bisulli M, Pilu G, Brill CB, *et al.* Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intrauterine transfusions. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(3):389-92.

Les dermatoses de la grossesse : pour une meilleure prise en charge du gynécologue-obstétricien

P. MODIANO
(Lille)

Mots clés : pemphigoïde, prurit, dermatose inflammatoire, chloasma

La grossesse est une période de changements pour la peau (modification hormonale, tension cutanée), source de sécheresse cutanée, folliculite de macération, pigmentation et vergetures.

Pendant cette période, des dermatoses spécifiques peuvent se révéler dans 3 % des grossesses et le gynécologue-obstétricien sera en première ligne pour le diagnostic.

Le prurit est un motif fréquent de consultation chez la femme enceinte. Il peut être banal, lié à la xérose cutanée physiologique pendant la grossesse et justifiant l'utilisation d'émollient simple. Il peut être le début d'une poussée de dermatite atopique chez une femme aux

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul - Université catholique de Lille - Service de dermatologie
Boulevard de Belfort - 59000 Lille

Correspondance : modiano.philippe@ghicl.net

antécédents d'atopie. Le prurit gravidique, lié à une rétention biliaire, est rare ; par contre une gale n'est pas exceptionnelle et doit être évoquée devant un prurit à recrudescence nocturne et familial.

Le prurit gravidique est une cholestase intra-hépatique de la grossesse qui débute au 3e trimestre. Outre le prurit constant et féroce, on retrouve une hépatomégalie dans 50 % des cas et un ictère dans 10 %. Sur le plan biologique, on recherche l'augmentation des sels biliaires, une cholestase et une cytolyse qui prédomine sur les ALAT (alanine amino transférase). L'évolution est marquée par une régression du prurit rapidement après l'accouchement. Le pronostic maternel est bon, le pronostic fœtal est associé à 30 % à 60 % de prématurité. Il nécessite une surveillance accrue.

Le traitement associe antihistaminiques, cholestyramine et Delursan.

La pemphigoïde de la grossesse (PG) (P gravidique, herpès gestationis) est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique présente dans 1/40 000 grossesses. Elle est plus fréquente chez la multipare, débute entre la 28e et la 32e SA dans 60 % des cas et dans le début du PP dans 20 %. Le tableau clinique commence par un prurit intense abdominal, puis des plaques urticariennes et des bulles tendues qui s'étendent à tout le tégument. Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé par la biopsie : bulle sous-épidermique en MO et dépôts linéaires IgG et de C3 à la membrane basale. Le traitement par dermocorticoïdes est souvent insuffisant, nécessitant une corticothérapie générale 0,5/1mg/kg/j. La récidive lors des grossesses ultérieures est de 70 % si le père est identique. Le pronostic fœtal est bon, avec possibilité d'une PB transitoire dans 7 %.

L'éruption polymorphe ou dermatose inflammatoire de la grossesse peut être un diagnostic différentiel de la PG. Elle débute vers la 34e SA, commence par un prurit et des papules en regard des vergetures abdominales et respect de l'ombilique ; le bilan biologique est normal, l'histologie non spécifique avec immunofluorescence directe négative. Le traitement est local (émollient et dermocorticoïdes) ; l'évolution et le pronostic fœto-maternel sont bons.

L'impétigo herpétiforme est rare et son entité est discutée, proche du psoriasis pustuleux (30 % d'antécédent de psoriasis). Il survient au troisième trimestre, avec de vastes placards ombilicaux et des grands plis se couvrant de pustules, et se généralise ; le pronostic fœto-maternel

est sévère. Le traitement associe corticothérapie générale et recharge calcique.

Lors de la grossesse, certaines maladies peuvent avoir une évolution modifiée et nécessiter une surveillance particulière : lupus, psoriasis, dermatite atopique, acné.

Les manifestations cutanées sont fréquentes durant la grossesse, certaines sont physiologiques, d'autres nécessitent une prise en charge spécifique et une surveillance fœto-maternelle stricte.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Anomalies de fermeture du tube neural : diagnostic en prénatal

S. DELAHAYE
(Paris)

Mots clés : diagnostic échographique, anomalies du tube neural, dysraphisme ouvert/fermé

INTRODUCTION

Les anomalies du tube neural (NTD, *neural tube defect*) sont les malformations les plus fréquentes du système nerveux central. Leur fréquence en France est de l'ordre de 1/1 000 (8/1 000 en Irlande). L'étiologie des formes isolées reste encore inexpliquée, mais elles sont considérées pour le moment comme des affections multifactorielles en rapport avec le terrain maternel et son environnement. Le rôle d'un certain nombre de tératogènes est bien admis (valproate et myéloméningocèle, aminoptérine et anencéphalie, warfarin et encéphalocèle). Le diabète maternel mal équilibré et la carence en

CPDPN maternité de Trousseau - Centre de la Contrescarpe
13 rue Thouin - 75005 Paris

* Correspondance : delahaye_sophie@orange.fr

folates augmentent le risque de NTD. Ces anomalies peuvent s'associer à d'autres anomalies chromosomiques ou géniques. Le bilan de ces anomalies imposera toujours un bilan chromosomique et une étude échographique précise, à la recherche d'anomalies associées orientant vers une cause génique susceptible de récidiver lors d'une prochaine grossesse.

En anténatal, on distingue deux grandes situations : les anomalies hautes du tube neural et les anomalies basses. Ces localisations sont les plus fréquentes du fait de l'embryologie de la formation du tube neural, la fusion des deux bords de la gouttière neurale s'effectue depuis un niveau médian à la hauteur des 3e et 4e somites et se poursuit de façon linéaire vers les régions caudale et céphalique, avec la fermeture du neuropore antérieur à J23 et celle du neuropore postérieur au 25e jour.

Le pronostic de telles anomalies va bien évidemment dépendre de leur localisation, mais également de la nature de la malformation qu'il faudra tenter de définir précisément en anténatal. Le plus souvent, l'examen échographique sera suffisant pour décrire la malformation, et éventuellement ses conséquences. Les sondes de hautes fréquences nous permettent aujourd'hui de mieux définir l'anomalie parfois et de donner un pronostic plus précis. En effet, certains diagnostics peuvent paraître très proches à l'échographie et pourtant extrêmement différents par la suite (par exemple, myéloméningocèle et *limited dorsal myeloschisis* (LDM)) [1].

I. LES ANOMALIES HAUTES DE LA FERMETURE DU TUBE NEURAL

Ces anomalies comprennent les anencéphalies, les exencéphalies, les encéphalocèles et les méningocèles.

Les exencéphalies sont caractérisées par l'absence de voûte du crâne et du scalp. Le cerveau, d'aspect anarchique, n'est recouvert que par des méninges. L'évolution est rapide vers l'anencéphalie. Cette malformation est létale et doit être diagnostiquée au 1er trimestre de la grossesse. L'interruption médicale de grossesse (IMG) est demandée dans la grande majorité des cas. En cas de poursuite de la grossesse, si le couple s'oriente vers un accompagnement postnatal, il est important de surveiller la quantité de liquide amniotique car un hydramnios peut survenir au 3e trimestre, nécessitant des drainages éventuels.

Ces cas doivent conduire à la réalisation d'un caryotype rapide sur villosités choriales (les aneuploïdies de type trisomies 13 ou 18 peuvent

s'accompagner de ces anomalies, même si elles sont rarement isolées) et en cas de caryotype normal, il faut, autant que possible, orienter les couples vers une expulsion voie basse afin de réaliser un examen fœtopathologique. Si le couple souhaite une aspiration, il est parfois utile de reprendre l'examen échographique du 1er trimestre à la recherche d'anomalies associées, en particulier des anomalies rénales et des extrémités qui nous orienteraient vers une cause génique susceptible de récidiver (Meckel, ciliopathies, etc.).

La démarche est la même avec le diagnostic d'encéphalocèles qui sont des issues localisées de tissus cérébral. Le pronostic est souvent mauvais, ce d'autant que la lésion est postérieure et volumineuse.

Les méningocèles (hernie de méninge seule sans tissu cérébral) sont de bien meilleur pronostic, à condition que le cerveau sous-jacent se développe sans particularité. On peut s'aider de l'IRM pour exclure toute anomalie associée. Les localisations peuvent être antérieure ou postérieure. Le traitement est la chirurgie postnatale sans urgence.

II. LES ANOMALIES BASSES DE LA FERMETURE DU TUBE NEURAL

On parle de dysraphisme spinal, malformation de la colonne caractérisée par l'absence de soudure des deux moitiés d'un ou de plusieurs arcs vertébraux postérieurs. La fissure ainsi créée peut favoriser la hernie d'une portion des méninges et de la moelle.

On va distinguer :

– les dysraphismes ouverts, dont le diagnostic est le plus souvent fait en anténatal de par la visualisation directe d'un defect au niveau de la colonne vertébrale, mais surtout par la présence de signes cérébraux associés, conséquences de la malformation ;
– les dysraphismes fermés ou occultes, moins souvent diagnostiqués car souvent associés à un cerveau sans particularité et dont le pronostic est bien meilleur. Certains nécessiteront une intervention neurochirurgicale pour limiter des conséquences fonctionnelles moins graves que pour les dysraphismes ouverts. Il est surtout fondamental, en anténatal, quand ils sont diagnostiqués de bien les distinguer des dysraphismes ouverts, ce qui n'est pas toujours simple dans des formes frontières plus complexes que l'on peut aujourd'hui décrire (amélioration de nos outils de dépistage, accès plus facile aux sondes de haute fréquence).

En dehors des formes typiques de dysraphismes ouverts avec anomalies sus-tentorielles associées, il est fondamental d'adresser ces patientes dans des centres de référence pour un contrôle et une discussion pronostique. La chirurgie *in utero* est aujourd'hui proposée, en France, pour des cas très spécifiques.

II.a. Dysraphismes ouverts : la myéloméningocèle

Le diagnostic est fait à l'échographie, le plus souvent sur la visualisation direct du défect et sur les signes indirects. L'analyse du rachis doit être réalisée dans les 3 plans :

- longitudinal : défect du mur postérieur seul (forme sans sac) ou associé à la visualisation d'une masse liquidienne à paroi fine ;
- transversal : aspect d'ouverture U des arcs postérieurs ;
- coronal, frontal avec l'élargissement des arc postérieurs : aspect de la moelle élargie hypoéchogène avec une couronne hyperéchogène et les racines visibles de part et d'autre de la moelle.

Les signes indirects à rechercher, qui sont parfois le signe d'appel, comprennent :

- au niveau cérébral : l'aplatissement des os frontaux, la dilatation ventriculaire jusqu'à l'hydrocéphalie, la malformation de Chiari II, avec disparition des espaces liquidiens de la fosse postérieure, le diamètre transversal du cervelet petit avec aspect convexe en arrière des bords antérieur et postérieur des hémisphères cérébelleux ;
- au niveau des membres inférieurs : on peut mettre en évidence une amyoptrophie plus ou moins marquée des mollets, associée à des malpositions des pieds.

Ces signes indirects sont inconstants, en particulier en ce qui concerne les conséquences sur les membres inférieurs. Ils influent peu sur le pronostic postnatal de la malformation qui aura toujours des conséquences fonctionnelles sphinctériennes et motrices. Il n'y a pas d'atteinte cognitive dans les formes isolées, à partir du moment où l'on traitera, si nécessaire, en postnatal une hydrocéphalie.

La myéloméningocèle est une malformation grave pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif en postnatal mais seulement des traitements palliatifs. Une demande d'IMG est recevable.

Lorsqu'un couple fait le choix de poursuivre la grossesse, il faut s'assurer qu'il a bien compris que son enfant aura besoin d'un suivi orthopédique et urologique à vie, plus rarement neurologique [2].

Les couples, qui font le choix de la poursuite de la grossesse, peuvent alors (et uniquement dans cette hypothèse pour le moment) être informés de la possibilité de chirurgie *in utero* dispensée dans un centre de référence (Essai PRIUM, hôpital Trousseau, Paris). Lors de cette consultation spécialisée qui fait intervenir un anténataliste obstétricien et un neurochirurgien, le bilan échographique sera reconduit de façon poussé, afin d'affiner le diagnostic. Une nouvelle discussion pronostique sera engagée et les bénéfices (mais également contraintes et risques) de la chirurgie *in utero* expliqués. À l'issue de cette consultation, si le couple est conservateur et souhaite la chirurgie *in utero*, celle-ci pourra être réalisée avant 26 semaines d'aménorrhée (SA).

Les bénéfices attendus de la chirurgie, l'état actuel de la pratique et les perspectives d'avenir feront l'objet de deux autres présentations simultanées (*cf.* Dr Lucie Guilbaud et Pr Jouannic, le jeudi 7 décembre).

II.b. Les dysraphismes fermés (méningocèles, lypomyélo-méningocèle, *limited dorsal myeloschisis*, diastématomyélie)

Ils sont plus difficiles à visualiser en anténatal. Ils se différencient des myéloméningocèles par l'absence de signe au niveau du cerveau. Il n'y a en effet pas de Chiari II associé, soit absence de dilatation ventriculaire, avec un cervelet d'aspect habituel.

Certaines formes peuvent avoir des descriptions assez proches du myéloméningocèle (spina lipome ou lipomyéloméningocèle et limited dorsal myeloschisis (LDM)), mais il est important de les distinguer car le pronostic est bien meilleur. Dans ces cas, la paroi du sac, en regard d'un éventuel défect rachidien, est épaisse, voire plus échogène qu'habituellement dans le spina lipome. Le cône terminal de la moelle est situé bas, mais on ne voit pas d'élargissement anormal de la moelle. Il n'y a pas de racine visible flottant dans la masse, mais dans le LDM on remarque un aspect de tige fibreuse souvent unique reliant la face postérieure de la moelle qui est normale au sommet du sac.

Le dosage de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique permet dans certains cas de différencier un dysraphisme ouvert d'un dysraphisme fermé. Il faudra toujours le proposer au moindre doute.

Le diagnostic des formes occultes est beaucoup moins fréquent en anténatal, car la moelle n'est pas examinée en systématique. En postnatal, ces formes s'accompagnent souvent d'anomalie cutanée en regard de la malformation rachidienne. Une échographie doit alors être réalisée, au mieux avant la sortie de la maternité, et complétée si besoin par une imagerie IRM.

CONCLUSION

Ce qu'il faut retenir :
– peu de problèmes diagnostiques des formes hautes dont le diagnostic sera posé dès le 1er trimestre ;
– diagnostic moins précoce des formes basses (plutôt 2e trimestre) aujourd'hui, du fait de la prescription des marqueurs sériques du 1er trimestre. Pas de dosage de l'alphafœtoprotéine qui peut être élevée dans le sang maternel en cas de dysraphisme ouvert ;
– ne plus parler de « spina bifida » mais de myéloméningocèle dans une forme typique avec signes secondaires neurologiques, ou parler de « dysraphisme » de manière générale en l'absence de signe neurologique, en transférant la patiente dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour avis diagnostique et pronostique ;
– la myéloméningocèle reste une malformation grave au pronostic fonctionnel sombre. L'IMG est recevable ;
– la chirurgie *in utero* peut être discutée en cas de poursuite de la grossesse, mais elle n'est en aucun cas à visée curative ; elle cherche au mieux à limiter les séquelles fonctionnelles et les interventions postnatales sur l'hydrocéphalie ;
– il est fondamental de distinguer les formes ouvertes (myéloméningocèle) des formes fermées au pronostic très différent, même si la majorité nécessitera un traitement chirurgical postnatal.

Déclaration publique d'intérêt
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

[1] 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 2017;41(2):136-44.

[2] Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Sutton LN, Melchionni J, Adzick NS, Wilson RD, Johnson MP. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following *in utero* myelomeningocele surgery. Fetal Diagn Ther 2009;25(1):47-53.

Ouvrages utiles :

Bénachi A. Conduites pratiques en médecine fœtale. Edition Elsevier Masson, 2013, 368 p.

Garel C, Cassart M. Imagerie : du fœtus au nouveau-né. Collection « Imagerie médicale » sous la direction de Nahum H. Ed. Lavoisier, 2015, 691 p.

Cancer de l'endomètre de stade précoce : diagnostic, recommandation et technique chirurgicale

S. Bendifallah *, E. Daraï
(Paris)

Résumé

Le cancer de l'endomètre est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde chez la femme. En France, en 2015, le cancer de l'endomètre est le premier cancer gynécologique en incidence et la 4e cause de cancer de la femme. Environ 8 151 nouveaux cas et près de 2 179 décès ont été rapportés.

Dans ce chapitre de synthèse nous proposons de développer trois parties : (i) une première permettant de situer les principales problématiques cliniques ainsi que les déterminants de la stratégie diagnostique et thérapeutique ; (ii) la seconde ayant pour objet une synthèse des stratégies thérapeutiques chirurgicales et adjuvantes des stades précoces, basée sur les recommandations de l'ESMO-ESGO-ESTRO réactualisées en 2015 ; (iii) la troisième étant interactive et proposant, sous la forme de film d'anatomie chirurgicale, une description de la technique chirurgicale de l'hystérectomie totale réalisée par voie cœlioscopique, du curage pelvien et lombo-aortique, et de la procédure du ganglion sentinelle.

Mots clés : cancer de l'endomètre, diagnostic, recommandation, stadification ganglionnaire, risque de récidive

Hôpital Tenon - AP-HP - Université Pierre et Marie Curie Paris 6 - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
INSERM UMR S 938 - Université Pierre et Marie Curie Paris 6

* Correspondance : sofiane.bendifallah@aphp.fr

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est une cause majeure mondiale de morbidité et de mortalité chez la femme. En 2012, près de 320 000 nouveaux cas ont été recensés dans le monde. L'augmentation de l'incidence est observée aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays émergents [1, 2].

Les incidences les plus élevées ont été comptabilisées en Amérique du Nord et en Europe occidentale, avec des taux respectifs de 19,1/100 000 et 12,9-15,6/100 000. Les plus faibles sont rapportées en Asie et en Afrique [1-3].

L'augmentation de l'incidence des cas sporadiques de cancer de l'endomètre est expliquée par trois facteurs : (i) l'obésité ; (ii) l'augmentation des cas de syndrome métabolique (association d'un diabète de type 2 et de facteurs de risque cardiovasculaire) ; et (iii) le vieillissement de la population [1, 4-6]. Les travaux de projections aux États-Unis estiment, à titre d'exemple, qu'à l'horizon 2030, l'incidence sera d'environ 49,04/100 000 femmes contre 33,73/100 000 femmes en 2014 [3].

En France, en 2015, le cancer de l'endomètre est le premier cancer gynécologique en incidence et la 4e cause de cancer de la femme. Environ 8 151 nouveaux cas et près de 2 179 décès ont été rapportés [7].

Le diagnostic est réalisé à un stade précoce, FIGO I ou II (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) dans 75 % à 80 % des cas [8]. La survie globale à 5 ans pour ces stades précoces est estimée entre 74 et 91 %, respectivement. Comparativement, la survie globale à 5 ans pour les stades avancés, FIGO III et IV varie de 57 à 66 % et de 20 à 26 %, respectivement [8-9].

Dans ce chapitre de synthèse, nous proposons de développer trois parties : (i) une première permettant de situer les principales problématiques cliniques ainsi que les déterminants de la stratégie diagnostique et thérapeutique ; (ii) la seconde ayant pour objet une synthèse des stratégies thérapeutiques chirurgicales et adjuvantes des stades précoces, basée sur les recommandations de l'ESMO-ESGO-ESTRO réactualisées en 2015 ; (iii) la troisième étant interactive et proposant, sous la forme de film d'anatomie chirurgicale, une description de la technique chirurgicale de l'hystérectomie totale réalisée par voie cœlioscopique, du curage pelvien et lombo-aortique, et de la procédure du ganglion sentinelle.

I. PROBLÉMATIQUE CLINIQUE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE

Les traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie externe et curiethérapie) sont actuellement délivrés sur la définition d'un risque théorique de récidive et/ou de métastase ganglionnaire [8, 10-15]. Ce risque est estimé à partir de critères pronostiques (cliniques, histologiques et d'imagerie) isolés ou regroupés sous la forme de classification comme celle de l'ESMO-ESGO-ESTRO, actualisée en 2015 [12].

La détermination des critères pronostiques est préopératoire. Cela constitue une étape majeure de la stratégie de prise en charge de ce cancer. En effet, l'ensemble des indications thérapeutiques (chirurgicales et adjuvantes) sont proposées sur la base de l'estimation de ce risque présumé. Plusieurs catégories de facteurs pronostiques sont retenues à partir des principaux essais cliniques en chirurgie [13, 16] et sur les traitements adjuvants [15, 17, 18] :

- **critère clinique** : *l'âge*, le pourcentage de décès et de récidive augmente avec l'âge. De plus, le pronostic est lié à l'opérabilité, qui diminue avec l'âge, alors que les taux de formes indifférenciées augmentent ;
- **critères histologiques** [19-26] : (i) *le type histologique*, deux types de cancer de l'endomètre sont actuellement distingués sur la base de la corrélation histologique/pronostique : les tumeurs de type I, qui regroupent les adénocarcinomes endométrioïdes ; les tumeurs de type II, qui regroupent les adénocarcinomes à cellules claires, les adénocarcinomes séreux, ainsi que les carcinosarcomes ; (ii) *le degré d'infiltration du myomètre*, un envahissement de plus de 50 % du myomètre représente un facteur de récidive et d'atteinte ganglionnaire ; (iii) *le grade histologique*, le grade 3 a une valeur pronostique péjorative. Il est lié aux autres facteurs pronostiques et représente un des facteurs principaux de récidive ; (iv) *les emboles lymphovasculaires* sont un facteur de risque majeur de récidive et d'atteinte ganglionnaire [20, 24, 25] ; (v) *la taille de la tumeur* (seuil $>$ 2 cm) est un facteur de risque de récidive et d'atteinte ganglionnaire [25, 26] ; (vi) *l'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique* est un facteur majeur de récidive [11, 13, 16, 19] ;
- le stade clinique FIGO [8], qui définit l'extension locale, régionale et/ou métastatique de la tumeur, est associé au pronostic (récidive et survie).

À l'heure actuelle, en Europe, en France et dans le monde, différentes classifications issues des principaux essais randomisés ont été proposées. Les groupes de risque, ainsi définis dans chacune de ces classifications, reposent sur la combinaison de ces critères pronostiques comme : l'âge, le stade FIGO, le type histologique, le grade histologique et la présence d'emboles lymphovasculaires.

Les différences portent essentiellement sur l'intégration de l'âge et des emboles lymphovasculaires et sur le poids respectif de ces critères pour définir le risque de récidive et d'atteinte ganglionnaire [11-13, 15-19, 22]. En France, la classification actuellement utilisée est celle de l'ESMO-ESGO-ESTRO de 2015.

Cependant, en pratique clinique, ces critères ou ces classifications sont actuellement limités et insuffisants pour rendre compte de l'importante hétérogénéité évolutive et pronostique de ce cancer [11, 19, 27-29]. En conséquence, un certain nombre de patientes se voit attribuer des traitements qui se révèlent inadaptés, inutiles ou inefficaces, et potentiellement délétères [12, 13, 16].

II. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'ESMO-ESGO-ESTRO [12] ET FRANCAISES 2017

II.a. Généralités

La chirurgie est le traitement de première intention du cancer de l'endomètre de stade précoce correspondant aux cancers de stade I de la classification FIGO. L'hystérectomie totale, associée à une annexectomie bilatérale, est systématiquement proposée en première intention, indépendamment du risque initial.

Cependant, la question de la stadification ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle, le curage pelvien ± lombo-aortique, est soumise à de nombreuses disparités selon les pays et les sociétés savantes. La réalisation de cette chirurgie dépend du risque présumé de récidive et d'envahissement ganglionnaire [13-16, 31] défini lors du bilan préopératoire [12] qui est composé :

(i) d'un examen clinique avec un examen pelvien (vagin, col, paramètres, volume utérin, mobilité, aires ganglionnaires, abdomen), un interrogatoire (antécédents chirurgicaux, comorbidités, antécédents familiaux du spectre Lynch) ;

(ii) d'une échographie pelvienne transvaginale et transpariétale ;
(iii) d'une IRM abdomino-pelvienne incluant l'exploration des aires ganglionnaires lombo-aortique ;
(iv) d'un prélèvement endométrial en vue d'un examen anatomo-pathologique (biopsie en consultation, ou hystéroscopie avec biopsie dirigée, ou curetage) ;
(v) d'un PET-scan ou, à défaut, scanner thoraco-abdomino-pelvien pour les patientes présentant un cancer de l'endomètre de type 1, dites à haut risque, ou les cancers de type II histologique ou les cancers de stade > FIGO I.

En pratique, l'estimation de ce risque de récidive repose sur la combinaison des critères précédemment détaillés sous la forme de la classification de l'ESMO-ESGO-ESTRO. L'actualisation des recommandations françaises, attendue pour décembre 2017, valide sa pertinence.

L'enjeu principal de cette stratégie de prise en charge est de ne pas surtraiter les patientes à bas risque de récidive, et *a contrario* de ne pas sous-estimer le risque théorique de récidive d'une partie des patientes. Ce risque d'envahissement ganglionnaire pelvien varie selon les auteurs de 4,7 à 13 % pour les stades I (en moyenne 10 %) [32]. De plus, il convient de rappeler qu'un pourcentage non négligeable de ces patientes de stade FIGO I sont à risque de métastase ganglionnaire de 5 %, 15 % et 20 % pour les patientes à risque faible, intermédiaire, intermédiaire-élevé, respectivement [19, 31].

Ainsi, cette stratégie a pour conséquence de poser les indications du traitement chirurgical et adjuvant dans un certain nombre de cas, pour ces patientes à risque faible, intermédiaire, intermédiaire-élevé non stadifiées chirurgicalement, 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 véritable » statut ganglionnaire. Or, il convient de rappeler que ce pourcentage non négligeable de patientes avec un envahissement ganglionnaire justifierait d'une thérapeutique adjuvante [19, 31].

L'argument principal retenu, pour justifier cette chirurgie à risque chez une patiente potentiellement porteuse de comorbidité, est son intérêt dans l'orientation et l'ajustement de la thérapie adjuvante.

Ce point majeur a justifié l'introduction de la procédure du ganglion sentinelle pour les patientes à risque faible et intermédiaire [31] comme une option thérapeutique dans les recommandations françaises de 2017.

II.b. Recommandation pour le cancer de l'endomètre de stade précoce

II.b.1. Généralités

En Europe et en France, sur la base des recommandations de l'ESMO-ESGO-ESTRO de 2015, la chirurgie de stadification ganglionnaire du cancer de l'endomètre de stade précoce est défini en fonction des informations provisoires issues du bilan préopératoire (stade, type histologique, grade), ce qui conduit à une première stratification des risques.

Les modalités de ce traitement nécessitent d'être adaptées à l'état général de la patiente, ses comorbidités, aux risques de la chirurgie et, le cas échéant, à l'évaluation oncogériatrique.

Le traitement est défini après décision d'un comité ou réunion de concertation pluridisciplinaire.

II.b.2. Traitement chirurgical

Évaluation du statut ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre de stade précoce selon le risque initial

Groupe à risque faible sur les données préopératoires (type 1, grade 1-2, stade FIGO IA)

- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale extrafasciale avec exérèse complète du col utérin (conservation ovarienne possible sous conditions sans réalisation d'une colpectomie).
- Pas d'indication à une évaluation ganglionnaire systématique, mais place possible pour une procédure du ganglion sentinelle (GS), si la taille tumorale est > 2 cm (pas de curage complémentaire en cas d'échec de détection).

Groupe à risque intermédiaire sur les données préopératoires (type 1, grade 1-2, stade FIGO IB ou type 1, grade 3 et stade IA)

- Hystérectomie extrafasciale avec exérèse complète du col utérin, avec annexectomie bilatérale, sans colpectomie.
- Procédure du ganglion sentinelle à privilégier (isotopique et colorimétrique ou préférentiellement fluorescence) :
  (i) si le GS est négatif en extemporané : pas de réalisation de curage ;
  (ii) si le GS pelvien est positif en extemporané : réalisation d'un curage lombo-aortique ;

(iii) si le GS n'est pas détecté d'un ou des deux côtés du pelvis : curage ipsilatéral (sauf si le sentinelle est hors du pelvis).

Groupe à risque élevé sur les données préopératoires (type 1, grade 3, stade FIGO IB, ou type 2)

- Hystérectomie extrafasciale avec exérèse complète du col utérin, avec annexectomie bilatérale, sans colpectomie.
- Curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique.
- Omentectomie, si carcinome séreux.

Groupe à risque élevé ou intermédiaire haut non diagnostiqués en préopératoire, après analyse de la pièce définitive

- Il est proposé de réaliser un bilan d'imagerie d'extension (si non réalisée initialement) : PET-scan ou, à défaut, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ; si le TEP TDM est négatif, et en l'absence de haut risque chirurgical, il est proposé de discuter une stadification ganglionnaire secondaire et complémentaire (lombo-aortique avec ou sans curage pelvien) après validation d'un comité de concertation pluridisciplinaire.
- En cas de haut risque chirurgical, le traitement sera réalisé en tenant compte de l'absence de stadification ganglionnaire et selon le risque défini par la pièce d'hystérectomie.

II.b.3. Traitement adjuvant

Le risque de récidive dans le cancer de l'endomètre de stade précoce

L'indication d'un traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre de stade précoce est fondée sur l'estimation du risque de récidive obtenu après analyse de la pièce d'hystérectomie et, le cas échéant, des ganglions pelviens ± lombo-aortiques. La probabilité de récidive locorégionale (pelvis, vagin), en cas de cancer de l'endomètre de stade précoce et de type I, varie de 2 à 26 % [15, 17, 18, 30-36].

III. RECOMMANDATIONS DE L'ESMO-ESGO-ESTRO DE 2015

– Pour les patientes présentant un risque faible, aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
– Pour les patientes présentant un risque intermédiaire (stade I endométrioïde, grade 1-2, invasion du myomètre < 50 %, emboles négatifs), il est recommandé de proposer une curiethérapie adjuvante afin de diminuer le risque de récidive vaginale.
– Pour les patientes présentant un risque haut-intermédiaire (stade I endométrioïdes, grade 3, < 50 % invasion du myomètre, indépendamment du statut des emboles, ou les cancers de stade I, grade 1-2, emboles positifs, indépendamment de la profondeur d'invasion du myomètre), deux situations doivent être distinguées :
  • **en cas de stadification ganglionnaire et sans métastatique ganglionnaire**, il est recommandé une curiethérapie adjuvante afin de réduire le risque de récidive vaginale ;
  • **en l'absence de stadification ganglionnaire** :
    - une radiothérapie pelvienne externe est recommandée chez les patientes présentant des emboles afin de réduire le risque de récidive locorégionale ;
    - une curiethérapie est recommandée en cas de cancer de l'endomètre de grade 3 avec des emboles négatifs afin de réduire le risque de récidive vaginale.
– Pour les patientes présentant un risque élevé (stade I endométrioïdes, grade 3, 50 % invasion du myomètre, indépendamment du statut des emboles) :
  • **en cas de stadification ganglionnaire et sans métastatique ganglionnaire** :
    - une radiothérapie pelvienne externe doit être réalisée afin de réduire le risque de récidive locorégionale ;
    - une curiethérapie peut être considérée afin de réduire le risque de récidive vaginale.
  • **en l'absence de stadification ganglionnaire** :
    - une radiothérapie pelvienne externe est recommandée afin de réduire le risque de récidive pelvienne et d'améliorer la survie sans récidive ;
    - la chimiothérapie adjuvante peut être considérée pour améliorer la survie sans récidive et la survie spécifique.

Le chapitre des techniques chirurgicales fera l'objet d'une présentation spécifique lors des JNGOF 2017.

Le but de cette présentation sous la forme de film d'anatomie chirurgicale est de préciser la technique chirurgicale : (i) de l'hystérectomie totale réalisée par voie cœlioscopique ; (ii) du curage pelvien et lombo-aortique ; et (iii) de la procédure du ganglion sentinelle.

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

Bibliographie

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer J Int Cancer 2015;136(5):E359-86.

[2] Zhu L, Pickle LW, Ghosh K, Naishadham D, Portier K, Chen H-S, *et al.* Predicting US- and state-level cancer counts for the current calendar year: Part II: evaluation of spatiotemporal projection methods for incidence. Cancer 2012; 118(4):1100-9.

[3] Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, Soisson S, Edwards RP, Welburn S, *et al.* USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? Future Oncol Lond Engl 2014; 10(16):2561-8.

[4] Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol 2001;83(2):388-93.

[5] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, *et al.* Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? J Clin Oncol 2013 10;31(20):2607-18.

[6] Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2015;24(1):261-7.

[7] Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, *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 2011;21(5):945-50.

[8] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, *et al.* Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006;95 Suppl 1:S105-143.

[9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5-29.

[10] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet 2010;375(9721):1165-72.

[11] Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsène E, Huguet F, Coutant C, *et al.* Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? Br J Cancer 2015;112(5):793-801.

[12] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2016;27(1):16-41.

[13] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, *et al.* Systematic pelvic lymphadenectomy *versus* no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008;100(23):1707-16.

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

[15] Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, *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):816-23.

[16] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet 2009;373(9658):125-36.

[17] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, *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):1404-11.

[18] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, *et al.* A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92(3):744-51.

[19] Nugent EK, Bishop EA, Mathews CA,

Moxley KM, Tenney M, Mannel RS, *et al.* Do uterine risk factors or lymph node metastasis more significantly affect recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma? Gynecol Oncol 2012;125(1):94-8.

[20] Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, *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;110(11):2640-6.

[21] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15(1):10-7.

[22] DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1985;151(8):1009-15.

[23] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987;60(8 Suppl):2035-41.

[24] Guntupalli SR, Zighelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, *et al.* Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol 2012;124(1):31-5.

[25] Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F. Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet 2013; 123(2):142-5.

[26] Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, *et al.* Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. Ann Surg Oncol 2016;23(1):171-7.

[27] O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. BJOG 2009;116(7):991-4.

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

[29] Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, *et al.* Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol 2013;129(2):277-84.

[30] Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, *et al.* Uterine neoplasms, version 1.2014. J Natl Compr Cancer Netw 2014;12(2):248-80.

[31] Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, *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):469-76.

[32] Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, *et al.* Cancer of the endometrium. Br J Cancer 2001;84 Suppl 2:31-6.

[33] May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD007585.

[34] ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, *et al.* Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009;373(9658):137-46.

[35] Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, Smit VTHBM, Koper PCM, Lybeert MLM, *et al.* Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(3):834-8.

[36] Straughn JM, Huh WK, Orr JW, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, *et al.* Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. Gynecol Oncol 2003;89(2):295-300.

Contraception et acné en 2017

P. Plouvier[1] *, G. Robin[1,2]
(Lille)

Mots clés : contraception hormonale, acné, androgènes, traitements anti-androgéniques

INTRODUCTION

L'acné est la plus fréquente des affections dermatologiques. Elle concerne le plus souvent les adolescents mais peut également survenir à l'âge adulte. Selon une étude française, 41 % des femmes adultes âgées de 25 à 40 ans souffriraient d'acné [1]. L'acné chez la femme adulte est fréquemment associée à une altération de la qualité de vie avec un retentissement psychologique et social non négligeable [2]. Les hormones sexuelles et notamment les androgènes jouent un rôle indéniable dans le développement de l'acné. Réduire la sécrétion et l'action des androgènes est un des objectifs du traitement de l'acné.

1. Hôpital Jeanne de Flandre - CHRU - Service de médecine de la reproduction et gynécologie endocrinienne - Avenue Eugène Avinée - 59000 Lille
2. Hôpital Albert Calmette - CHRU - Service d'andrologie
Boulevard du Professeur Jules Leclercq - 59000 Lille

* Correspondance : paulineplouvier@hotmail.com

I. PHYSIOPATHOLOGIE

I.a. Rôle des androgènes

Chez la femme, les androgènes sont principalement produits par les ovaires et les surrénales. La testostérone et son dérivé réduit, la dihydrotestostérone (DHT), sont les deux principales formes actives. La testostérone circule dans le sang essentiellement sous forme liée aux protéines, soit à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) dans 60 à 90 %, soit liée à l'albumine dans 7 à 38 %. La testostérone libre représente 1 à 2 % de la testostérone totale. La testostérone biologiquement active (testostérone biodisponible) correspond à la testostérone libre et à la testostérone liée à l'albumine. La DHT provient exclusivement de la conversion périphérique de la testostérone sous l'effet de la 5α réductase. C'est l'hormone qui possède la plus forte activité androgénique sur les tissus cibles dotés de récepteurs aux androgènes.

La glande sébacée possède des récepteurs aux androgènes ainsi que tout l'équipement enzymatique nécessaire à la conversion des androgènes dits faibles (DHEA-S et androstènedione) en testostérone et en DHT. La DHT a une affinité 10 fois supérieure pour le récepteur. Il semble exister un polymorphisme génétique du récepteur aux androgènes qui pourrait expliquer l'inégalité devant l'acné [3]. En effet, l'acné peut survenir en cas d'hyperandrogénie biologique mais également en cas d'hypersensibilité aux androgènes de la glande sébacée (alors que les taux circulants sont normaux). L'importance de l'acné ne signe pas forcément l'existence d'une hyperandrogénie biologique.

D'un point de vue physiopathologique, l'acné se caractérise par une inflammation chronique du follicule pilosébacé. L'acné peut être rétentionnelle (comédons ou microkystes) ou inflammatoire (papules, pustules ou nodules). Deux mécanismes impliqués dans le développement de l'acné rétentionnelle dépendent de l'action des androgènes : l'hypersécrétion sébacée et l'hyper-kératinisation responsable de l'obstruction du canal folliculaire. La prolifération d'une bactérie, le *Propionibacterium acnes*, va induire et entretenir un état d'inflammation chronique.

I.b. Rôle de la contraception hormonale

Les œstro-progestatifs vont exercer un effet anti-androgénique via quatre mécanismes [4, 5] :

- une activité antigonadotrope responsable d'une diminution de la production des androgènes ovariens ;
- une augmentation de la synthèse hépatique de la SHBG par les estrogènes, ce qui permet de diminuer la fraction biodisponible de la testostérone ;
- une inhibition de la 5α réductase, ce qui limite la conversion de la testostérone en sa forme active la DHT ;
- un effet antagoniste de certains progestatifs sur le récepteur aux androgènes.

Cependant, il est important de comprendre que certains progestatifs peuvent avoir, à l'inverse, un effet agoniste sur le récepteur aux androgènes (et donc une action androgénique).

Les effets diffèrent selon la classe utilisée. Ainsi, les progestatifs dits de 1re génération (acétate de norethistérone) et 2e génération (lévonorgestrel : Leeloo®, Adépal®, Daily Gé®, Trinordiol®, Ludeal Gé®, Minidril®, etc. ; ou norgestrel : Stédiril®) sont androgéniques. Les progestatifs de 3e génération (desogestrel : Desobel®, Varnoline®, etc. ; ou gestodène : Carlin®, Méliane®, Harmonet®, etc.), seraient moins androgéniques que ceux de 2e génération [4-6]. L'anneau vaginal Nuvaring® (étonogestrel) et le patch Evra® (norelgestromine), contiennent un progestatif de 3e génération qui ne possède pas particulièrement de propriétés anti-androgéniques [4]. Néanmoins, il existe peu de données sur ces voies d'administration (anneau et patch).

L'implant sous-cutané (étonogestrel : Nexplanon®), le système intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena® et Jaydess®) et les micro-progestatifs *per os* (desogestrel : Cérazette®) sont à éviter en cas d'acné, du fait, d'une part, de l'activité androgénique de leurs progestatifs et, d'autre part, de la dystrophie ovarienne qu'ils induisent (augmentation de la synthèse des androgènes ovariens).

II. LES CONTRACEPTIONS ANTI-ANDROGÉNIQUES

En 2012, la Cochrane [7] a publié les résultats d'une méta-analyse comportant 24 essais randomisés sur contraception orale et acné. Cette étude menée par Arowojulu *et al.* a montré que dans 9 essais

randomisés contre placebo, la contraception œstro-progestative (COP) était plus efficace que le placebo. En revanche, il y avait peu de différences en termes d'efficacité lorsque l'on comparait les différentes pilules entre elles.

Néanmoins, certains progestatifs possèdent des propriétés anti-androgéniques [6]. C'est le cas du norgestimate (Triafémi®) [8-10], de la drospirénone (Yaz®, Jasmine®, Jasminelle®) [11], [12], du diénogest (Qlaira®) [13], de l'acétate de chlormadinone (Belara®) [14] et de l'acétate de cyprotérone (Diane 35®, Androcur®) [15] (Tableau I).

Dans l'étude de la Cochrane 2012 [7], les essais ayant comparé différentes associations œstro-progestatives montrent que :

- celles contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'acétate de chlormadinone sont plus efficaces que celles contenant du lévonorgestrel ;
- celles contenant de l'acétate de cyprotérone sont plus efficaces que celles contenant du désogestrel ;
- celles contenant de la drospirénone sont plus efficaces que celles contenant du norgestimate mais moins efficaces que celles contenant de l'acétate de cyprotérone.

Tableau I - Les progestatifs anti-androgéniques

Progestatif anti-androgénique	Retrouvé dans :
- acétate de cyprotérone	- Diane 35®, Androcur®
- drospirénone	- Yaz®, Jasmine®, Jasminelle®
- norgestimate	- Triafémi®
- acétate de chlormadinone	- Belara®
- diénogest	- Qlaira®

III. EN PRATIQUE

En 2015, la Société française de dermatologie (SFD) [16] a publié des recommandations concernant la prise en charge de l'acné. En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un œstroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné. La patiente aura recours aux traitements dermatologiques comme les rétinoïdes locaux et/ou le peroxyde de benzoyle en cas d'acné légère. Une anti-biothérapie locale ou générale (cyclines) pourra y être associée en cas d'acné modérée. En cas de besoin contraceptif, la SFD propose de

prescrire en première intention une COP contenant du levonorgestrel (2e génération). Une COP contenant du norgestimate (Triafémi®) pourra être prescrite en deuxième intention. Ces recommandations prennent en compte les instructions de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) concernant la prescription des COP. En effet, depuis la plainte d'une jeune française en 2012 suite à la survenue d'un infarctus cérébral, la Haute Autorité de santé recommande la prescription en première intention d'une COP de 2e génération. Cependant, l'ANSM précise que « *les COP contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgetrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérées comme celles présentant le risque thromboembolique veineux le plus faible* ». Ces données sont confirmées par plusieurs études et méta-analyses [17-19] qui ont mis en évidence un risque thromboembolique des COP contenant du norgestimate (Triafémi®) équivalent aux COP contenant du lévonorgestrel (2e génération). De plus, il convient de rappeler que Triafémi® est la seule association œstro-progestative, en France, à avoir la double autorisation de mise sur le marché (AMM) comme contraceptif et comme traitement de l'acné. Pour ces raisons, il semble cohérent de proposer en première intention à une femme présentant de l'acné et demandeuse d'une contraception, une COP contenant du norgestimate (Triafémi®) plutôt qu'une COP contenant du lévonorgestrel.

Si celle-ci n'est pas suffisamment efficace, le recours à une COP à activité anti-androgénique (drospirénone : Yaz®, Jasmine®, Jasminelle® ou acétate de chlormadinone : Belara®) sera alors envisagé en deuxième intention. Concernant le diénogest, des études [13, 20] ont montré son efficacité comme anti-acnéique dans une association d'éthinylestradiol (EE) + diénogest (Valette®). Cependant, cette COP n'est pas commercialisée en France. Le diénogest se retrouve, en France, dans l'association valérate d'estradiol + diénogest (Qlaira®). Une étude observationnelle préliminaire [21] s'est intéressée à l'effet de l'association valérate d'estradiol + diénogest (Qlaira®) sur l'acné. Après 12 mois de traitement, 52,8 % des patientes présentaient une amélioration de leur acné. Ces données doivent être confirmées par des études randomisées et contrôlées.

Bien sûr, il conviendra d'éliminer auparavant les contre-indications potentielles avant toute prescription de COP (Tableau II).

Tableau II - Contre-indications absolues aux COP

- Antécédent personnel de pathologie thromboembolique veineuse profonde.
- Antécédent personnel d'accident thrombotique artériel.
- Thrombophilie acquise ou constitutionnelle.
- Antécédent familial de pathologie thromboembolique veineuse ou thrombotique artériel chez un ou des apparentés au 1er degré de moins de 50 ans n'ayant pas donné lieu à avis spécialisé ± bilan d'hémostase.
- Hypertension artérielle (HTA) (CI relative si HTA modérée traitée par monothérapie chez ♀< 35 ans).
- Tabagisme ≥ 15 cigarettes/jour si âge > 35 ans.
- Diabète avec complications vasculaires (hors rétinopathie simple).
- Antécédent personnel de cancer du sein.
- Migraines accompagnées de signes neurologiques focaux (auras).
- Hépatopathies sévères.
- Autres maladies hormono-dépendantes (lupus très évolutif, méningiome, otospongiose, macroprolactinomes invasifs, etc.).

IV. QU'EN EST-IL DE DIANE 35® ?

L'acétate de cyprotérone contenue dans Diane 35® (à la dose de 2 mg) est le progestatif anti-androgénique de référence. L'ANSM a suspendu la commercialisation de Diane 35® en janvier 2013 suite à un certain nombre d'évènements thromboemboliques qui avaient été jugés significatifs par les pouvoirs publics. Au cours de l'été 2013, l'Agence européenne du médicament a imposé à la France de recommercialiser Diane 35® car, comme pour toutes les associations œstroprogestatives de 3e et 4e génération, la balance bénéfices-risques de cette association œstroprogestative reste largement favorable. Compte tenu de l'absence d'AMM en France pour la contraception de Diane 35®, ils proposent que cette pilule soit présentée en deuxième intention après avoir essayé auparavant d'autres traitements (traitements locaux, autres COP, antibiotiques) qui se sont avérés inefficaces. Même si Diane 35® et ses génériques (Minerva®, Evepar® et Cyprotérone/Ethinylestradiol®) sont parfaitement antigonadotropes et donc contraceptifs, ils ne possèdent pas l'AMM en contraception. Néanmoins, un autre contraceptif hormonal ne doit pas être prescrit en association à Diane 35®.

Concernant le risque de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV), il est maintenant admis que celui-ci augmente sous COP (même si le risque sous COP est bien inférieur au risque de MTEV lors

d'une grossesse et dans le post-partum) [22]. Ce risque dépend de la dose d'EE (éthinyl-estradiol) mais également du type de progestatif. Il est légèrement augmenté avec certains COP de 3e génération par rapport aux COP de 2e génération [17, 18, 23]. D'après, la méta-analyse de Stegeman [17], l'association œstoprogestative Diane 35® aurait un risque thrombo-embolique équivalent à une pilule de type Jasmine® (Tableau III).

Tableau III - Risque thromboembolique des différentes associations œstro-progestatives commercialisées en France (d'après Stegeman et al., 2013)

Pilules OP	Exemple de noms commerciaux	RR d'ATEV par rapport aux non utilisatrices	RR d'ATEV par rapport à EE20/Lévonorgestrel
EE 20 / Lévonorgestrel	Leeloo®, Lovalulo®, Optilova®	2.2 (1.3-3.6)	1
EE 20 / Gestodène	Carlin 20®, Harmonet®, Méliane®	2.2 (1.4-3.2)	1.0 (0.5-1.7)
EE 30 / Lévonorgestrel	Ludéal Gé®, Minidril®, Optidril®	2.4 (1.8-3.2)	1.1 (0.7-1.7)
EE 35 / Norgestimate	Triafemi®	2.4 (1.7-3.3)	1.1 (0.7-1.8)
EE 20 / Désogestrel	Efezial 20®, Mercilon®	3.4 (2.5-4.6)	1.5 (0.9-2.6)
EE 30 / Gestodène	Carlin 30®, Minulet®	3.7 (2.8-4.9)	1.7 (1.0-2.7)
EE 35 / Acétate de cyprotérone	Diane 35®	3.9 (2.7-5.5)	1.7 (1.0-3.0)
EE 30 / Drospirénone	Jasmine®	3.9 (2.7-5.5)	1.7 (1.1-2.7)
EE 30 / Désogestrel	Cycléane®, Efezial 30®, Varnoline®	4.3 (3.35.6)	1.9 (1.2-3.1)
EE 50 / Lévonorgestrel	Stédiril®	5.2 (3.4-7.9)	2.3 (1.3-4.2)

V. QUE FAIRE EN CAS D'ACNÉ SÉVÈRE ?

En cas d'acné sévère, il faudra rechercher lors de l'examen clinique d'autres signes d'hyperandrogénie tels que l'hirsutisme ou l'alopécie androgénique. La prescription d'un bilan hormonal à la recherche d'une cause endocrinienne devra également être envisagée [24].

V.a. L'isotrétinoïne (Roaccutane®)

Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

En raison du risque tératogène de ce traitement, une contraception efficace est médico-légale [25]. Elle doit être débutée un mois avant le début du traitement et poursuivie un mois après. L'association EE 35 mg + acétate de cyprotérone 2 mg (Diane 35®) n'ayant pas l'AMM en contraception, elle ne doit pas être prescrite dans le cadre du traitement par isotrétinoïne. La COP choisie pourra être d'emblée une COP contenant un progestatif anti-androgénique (norgestimate, drospirénone, acétate de chlormadinone ou diénogest). En effet, l'objectif sera d'éviter une recrudescence de l'acné lors de l'arrêt du traitement par isotrétinoïne (en cas de souhait de poursuite de la contraception).

V.b. L'Androcur®

En cas d'acné sévère ou résistante, ou en cas d'hirsutisme associé, l'acétate de cyprotérone administré à la dose de 25 à 50 mg (Androcur®) peut être envisagé. À noter, cependant, que l'acétate de cyprotérone n'a l'AMM que pour le traitement de l'hirsutisme et non pour le traitement de l'acné isolée. L'efficacité sur l'acné isolée de l'acétate de cyprotérone seul en tant que macroprogestatif (aux doses de 25 à 50 mg) n'a pas fait l'objet de publications de haut niveau de preuve scientifique et repose essentiellement sur des avis d'experts [3, 4].

L'Androcur® est administré pendant minimum 20 jours/28. À cette dose, ce macroprogestatif est puissamment antigonadotrope, il faudra donc idéalement y associer des œstrogènes naturels *per os* (2 mg par jour, 20 j/28) ou, en cas de facteur de risque vasculaire, des œstrogènes par voie percutanée (patch ou gel), réalisant ainsi un schéma de freinage-substitution [24, 26].

V.c. La spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone, fréquemment utilisé comme diurétique. À fortes doses, la spironolactone a des propriétés anti-androgéniques grâce à l'inhibition de la 5α réductase et à l'augmentation de la synthèse hépatique de la SHBG [5, 27]. Bien que n'ayant pas l'AMM dans cette indication, la spironolactone peut être proposée comme traitement de l'acné sévère et/ou de l'hirsutisme, notamment en cas de contre-indication à la COP ou lorsqu'il existe une hypertension artérielle associée. La dose quotidienne sera débutée à 75 mg/j pendant 15 jours puis 75 mg matin et soir. Un contrôle de la fonction rénale et du ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) est à réaliser 15 jours après l'instauration du traitement (avant l'augmentation à 75 mg matin et soir) puis à deux mois.

Une récente revue [28] a analysé les différentes études (essais randomisés et case report) concernant l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné chez la femme. Cette revue a mis en évidence un manque d'études de haut niveau de preuve pour pouvoir conclure à une efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné.

La spironolactone à fortes doses est responsable d'irrégularités menstruelles et n'est pas contraceptive. Il convient donc d'y associer un traitement hormonal (une COP en l'absence de contre-indication vasculaire ou un macroprogestatif prégnane ou norprégnane (10 jours/mois pour les troubles du cycle ou 21 jours/mois en cas de besoin contraceptif).

CONCLUSION

La contraception œstroprogestative représente une option thérapeutique fiable pour les patientes souffrant d'acné légère à modérée et désireuse d'une contraception. D'après la Cochrane 2012, les COP réduisent significativement les lésions d'acné par rapport au placebo. En l'absence de contre-indication, la COP de choix chez une jeune femme acnéique est une COP contenant un progestatif à activité anti-androgénique. L'efficacité ne se manifeste le plus souvent qu'après trois mois de traitement. Un traitement dermatologique peut, et doit dans certains cas, y être associé.

En cas d'acné sévère associée à d'autres signes d'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, alopécie androgénique) ou à un trouble du cycle, un bilan hormonal complémentaire est nécessaire avant toute prescription.

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

Bibliographie

[1] Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15(6):541-5.

[2] Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the burden of adult female acne. J Clin Aesthet Dermatol 2014;7(2):22-30.

[3] Faure M. Prise en charge de l'acné chez l'adolescent. Arch Pediatr 2007;14(9):1152-6.

[4] Faure M, Drapier-Faure E. Acné et contraception hormonale. Ann Dermatol Venereol 2010;137(11):746-9; quiz 745,750-1.

[5] Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. Int J Womens Dermatol 2017;3(1):44-52.

[6] De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. Hum Reprod Update 2016;22(5):634-46.

[7] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne Cochrane Database Syst Rev 2012;(7):CD004425.

[8] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1997;37(5 Pt 1):746-54.

[9] Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrissen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 1997;89(4):615-22.

[10] Paris F, Balaguer P, Rimbault F, Gaspari L, Sultan C. Molecular action of norgestimate: new developments. Gynecol Endocrinol 2015;31(6): 487-90.

[11] Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, Marr J. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Contraception 2008; 77(4):249-56.

[12] Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D,

Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, Korner P. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment. J Drugs Dermatol 2009;8(9):837-44.

[13] Palombo-Kinne E1, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. Contraception 2009;79(4):282-9.

[14] Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. Contraception 2009;80(1):25-33.

[15] Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. J Steroid Biochem 1975;6(6):827-36.

[16] Société Française de Dermatologie. Recommandations de bonne pratique. Traitements de l'acné par voie locale et générale. 2015.

[17] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5298.

[18] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011; 343:d6423.

[19] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2015;350:h2135.

[20] Pérez-Campos. EFEthinylestradiol/dienogest in oral contraception. Drugs 2010; 70(6):681-9.

[21] Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. Gynecol Endocrinol 2013;29(12):1048-50.

[22] Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, *et al.* Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2013;122(2 Pt 1):380-9.

[23] Gronier H, Robin G. Risques cardio-vasculaires de la contraception orale estro-progestative : au-delà de la polémique… Gynecol Obstet Fertil 2014;42(3):174-81.

[24] Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. Presse Med 2013;42(11):1487-99.

[25] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique sur le traitement de l'acné. Ann Dermatol Venereol 2008;135 Suppl 2:S73-136.

[26] Madelenat P, KoskasM; Groupe de réflexion sur la contraception progestative. Mise au point sur la contraception progestative. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(7): 637-60.

[27] Armanini D, Andrisani A, Bordin L, Sabbadin C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Opin Pharmacother 2016;17(13):1713-5.

[28] Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. Am J Clin Dermatol 2017;18(2):169-191.

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur I. Nisand

Onzième partie

Recommandations pour la pratique clinique

41ES JOURNÉES NATIONALES
Lille, 2017

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de l'endométriose

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français
en collaboration avec la Haute Autorité de santé

Le texte court final des RPC sur la ***prise en charge de l'endométriose*** élaborées par le CNGOF en 2017, en collaboration avec la HAS, est en cours de validation par la HAS au moment de boucler la présente édition des Mises à jour du CNGOF.

Il sera téléchargeable sur le site internet du CNGOF (*www.cngof.fr*) mi-décembre 2017.

Promoteurs

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol – 75002 Paris
HAS (Haute Autorité de santé)
5 avenue du Stade de France – 93210 Saint-Denis

Comité d'organisation

M. CANIS (chef de projet CNGOF, gynécologue-obstétricien, Clermont-Ferrand), P. COLLINET (chef de projet CNGOF, gynécologue-obstétricien, Lille), X. FRITEL (chef de projet CNGOF, gynécologue-obstétricien, Poitiers), C. REVEL-DELHOM (chef de projet HAS, Saint-Denis)

Experts du groupe de travail

M. BALLESTER (gynécologue-obstétricien, Paris), P.A. BOLZE (gynécologue-obstétricien, Lyon), B. BORGHESE (gynécologue-obstétricien, Paris), N. BORNSZTEIN (médecin généraliste, Evry), J. BOUJENAH (gynécologue-obstétricien, Monaco), N. BOURDEL (gynécologue-obstétricien, Clermont-Ferrand), T. BRILLAC (médecin généraliste, Toulouse), N. CHABBERT-BUFFET (gynécologue médicale, Paris), C. CHAUFFOUR, (gynécologue, Clermont-Ferrand), N. CLARY (représentante d'usagers association Endomind, Valberg), J. COHEN (gynécologue-obstétricien, Paris), C. DECANTER (gynécologie médicale, Lille), A. DENOUËL (représentant d'usagers association EndoFrance, Montpellier), G. DUBERNARD (gynécologue-obstétricien, Lyon), A. FAUCONNIER (gynécologue-obstétricien, Poissy), H. FERNANDEZ (gynécologue-obstétricien, Paris), T. GAUTHIER (gynécologue-obstétricien, Limoges), F. GOLFIER (gynécologue-obstétricien, Lyon), C. HUCHON (gynécologue-obstétricien, Poissy), G. LEGENDRE (gynécologue-obstétricien, Angers), J. LORIAU (chirurgien digestif, Paris), E. MATHIEU-D'ARGENT (médecin de la reproduction et gynécologue-obstétricien, Paris), B. MERLOT (gynécologue-obstétricien, Bordeaux), J. NIRO (gynécologue-obstétricien, Versailles), P. PANEL (gynécologue-obstétricien, Le Chesnay), P. PAPAREL (urologue, Lyon), S. PLOTEAU (anatomiste et gynécologue-obstétricien, Nantes), C. PONCELET (gynécologue-obstétricien, Cergy-Pontoise), B. RABISCHONG (anatomiste et gynécologue-obstétricien, Clermont-Ferrand), H. ROMAN (gynécologue-obstétricien, Rouen), C. RUBOD (gynécologue-obstétricien, Lille), P. SANTULLI (médecin de la reproduction et gynécologue-obstétricien, Paris), M. SAUVAN (gynécologue-obstétricien, Paris), I. THOMASSIN-NAGGARA (radiologue, Paris), A. TORRE (gynécologue-obstétricien, Montpellier), J.M. WATTIER (algologue prise en charge de la douleur, Lille), C. YAZBECK (gynécologue-obstétricien, Suresnes)

Recommandations pour la pratique clinique

Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français,
le Collège national des sages-femmes
et le Collectif interassociatif autour de la naissance,
en collaboration avec la Haute Autorité de santé

Le texte court final des RPC sur l'***accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales*** élaborées par le CNGOF, le CNSF et le CIANE en 2017, en collaboration avec la HAS, est en cours de validation par la HAS au moment de boucler la présente édition des Mises à jour du CNGOF.

Il sera téléchargeable sur le site internet du CNGOF (*www.cngof.fr*) mi-décembre 2017.

Promoteurs

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol – 75002 Paris
CNSF (Collège national des sages-femmes)
136 avenue Émile Zola – 75015 Paris
CIANE (Collectif interassociatif autour de la naissance)
9 rue Boulitte – 75014 Paris
HAS (Haute Autorité de santé)
5 avenue du Stade de France – 93210 Saint-Denis

Comité d'organisation

B. HÉDON (co-président, gynécologue-obstétricien, Montpellier), S. GUILLAUME (co-présidente, sage-femme, Paris), K. PETITPREZ (chef de projet HAS, Saint-Denis), L. SENTILHES (méthodologiste, gynécologue-obstétricien, Bordeaux)

Experts du groupe de travail

M. ARNAL (sage-femme, Villejuif), F. ARTZNER (Ciane, Montreuil), C. BERNARD (Ciane, Paris), F.M. CARON (pédiatre, Amiens), I. CHEVALIER (sage-femme, Pontoise), C. DAUSSY-URVOY (sage-femme, Nantes), A.S. DUCLOY-BOUTHORS (anesthésiste-réanimateur, Lille), J.M. GARNIER (gynécologue-obstétricien, Saint-Herblain), J. LAVILLONNIERE (sage-femme, Saint-Lambert du Lattay), V. LEJEUNE (gynécologue-obstétricien, Auch), C. LERAY (gynécologue-obstétricien, Paris), A. MORANDEAU (sage-femme, Paris), M. NADJAFIZADEH (sage-femme, Nancy), F. PIZZAGALLI (sage-femme, Rouen), C. SCHANTZ (sage-femme, Paris), T. SCHMITZ (gynécologue-obstétricien, Paris), R. SHOJAI (gynécologue-obstétricien, Puyricard)

Recommandations pour la pratique clinique

Prévention et prise en charge de l'infection herpétique au cours de la grossesse et de l'accouchement

Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol – 75002 Paris

Comité d'organisation

P. LAPLACE (président, Gynerisq, Bordeaux), M.V. SENAT (coordonnateur, gynécologue-obstétricien, CHU Le Kremlin-Bicêtre, CNGOF), L. SENTILHES (coordonnateur, gynécologue-obstétricien, CHU Bordeaux, CNGOF), Y. SELLIER (CNSF, Collège national des sages-femmes de France)

Experts du groupe de travail

O. ANSELEM (gynécologue-obstétricien, Paris), O. PICONE (gynécologue-obstétricien, Colombes), L. RENESME (pédiatre, Bordeaux), N. SANANÈS (gynécologue-obstétricien, Strasbourg), C. VAULOUP-FELLOUS (virologue, Paris)

Lecteurs

V. ACHARIAN (gynécologue-obstétricien, Pau), Y. AUJARD (pédiatre, Paris), I. BAUVIN (pédiatre, Pau), G. BESNOIT (gynécologue-obstétricien, Caen), M. BREGAMELLI (sage-femme), C. CHIESA DUBRUILLE (sage-femme), F. COATLEVEN (gynécologue-obstétricien, Bordeaux), F. EBOUÉ

(gynécologue-obstétricien, Paris), P. FOURNET (gynécologue-obstétricien, Mont-Saint-Aignan), G. GREMMO FEGER (pédiatre, Brest), R. KUTNAHORSKY (gynécologue-obstétricien, Colmar), B. LANGER (gynécologue-obstétricien, Strasbourg), J.P. LE MEAUX (gynécologue-obstétricien, Bordeaux), J. LEPERCQ (gynécologue-obstétricien, Paris), G. MACÉ (gynécologue-obstétricien Bourg-en-Bresse), S. MARRET (pédiatre, Rouen), E. MEUNIER (sage-femme, Vincennes), I. MONNIER (sage-femme, Inserm), J.R. NELSON (pédiatre, Libourne), D. NICOBAHARAYE (pédiatre, Agen), S. PARAT (pédiatre, Paris), A. RICBOURG (pédiatre, Neuilly), E. ROTH (sage-femme, Strasbourg), F. ROZENBERG (virologue, Paris), R.C. RUDIGOZ (gynécologue-obstétricien, Lyon), L. SALOMON (gynécologue-obstétricien, Paris), J. SARLANGUE (pédiatre, Bordeaux), T. SCHNEIDER (gynécologue-obstétricien), F. SERGENT (gynécologue-obstétricien, Amiens), O. THIEBAUGEORGES (gynécologue-obstétricien, Toulouse)

Résumé

Objectif - Déterminer les mesures permettant de diagnostiquer, prévenir et traiter l'infection herpétique génitale au cours de la grossesse et de l'accouchement ainsi que l'infection néonatale.

Matériel et méthodes - Consultation de la base de données MedLine, de la Cochrane Library et des recommandations des sociétés savantes françaises et étrangères.

Résultats - L'éruption herpétique génitale est le plus souvent due à l'Herpès simplex virus 2 (HSV2) (NP2). Le risque de séroconversion HSV pendant la grossesse est de 1 à 5 % (NP2). Devant une lésion génitale typique d'un herpès chez une femme ayant un antécédent d'herpès génital connu, il s'agit d'une récurrence herpétique et une confirmation virologique n'est pas nécessaire (grade B). Chez une femme n'ayant pas d'antécédent d'herpès génital connu, il est recommandé d'effectuer un prélèvement par écouvillonnage de la lésion et de privilégier la Polymerase Chain Reaction (PCR) (accord professionnel) et des sérologies spécifiques de type (accord professionnel). En cas d'épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, il est recommandé d'initier un traitement antiviral par aciclovir (200 mg x 5 par jour) ou valaciclovir (1000 mg x 2 par jour) pendant 5 à 10 jours (grade C). En cas de récurrence herpétique en cours de grossesse, un traitement par aciclovir (200 mg x 5 par jour) ou valaciclovir (500 mg x 2 par jour) peut être proposé (grade C).

Le risque d'herpès néonatal est estimé entre 25 % et 44 % en cas d'épisode initial (NP2) et à 1 % en cas de récurrence (NP3) lors de l'accouchement. Une prophylaxie antivirale doit être proposée aux femmes ayant un épisode initial ou une récurrence herpétique en cours de grossesse, à partir de 36 SA et jusqu'à l'accouchement (grade B). En cas d'antécédent d'herpès génital sans épisode de récurrence au cours de la grossesse, il n'est pas recommandé de proposer systématiquement un traitement prophylactique (accord professionnel). Il est recommandé de réaliser une césarienne en cas de suspicion d'épisode initial d'herpès génital au moment du travail (grade B), ou de rupture de la poche des eaux à terme (accord professionnel), ou en cas d'épisode initial d'herpès génital survenu moins de 6 semaines avant l'accouchement (accord professionnel). En cas de récurrence herpétique en début de travail, une césarienne sera d'autant plus à considérer que les membranes sont intactes. En revanche, un accouchement par voie vaginale sera d'autant plus à considérer qu'il existe une rupture prolongée des membranes (accord professionnel). L'herpès néonatal est rare et principalement dû à HSV-1 (NP 3). Dans la majorité des cas d'herpès néonatal, l'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent maternel d'herpès (NP 3). En cas de suspicion d'herpès néonatal, des prélèvements (sang et liquide céphalorachidien), avec recherche d'ADN viral par PCR, doivent être réalisés pour confirmer le diagnostic (accord professionnel) et un traitement par aciclovir intraveineux (grade A) à la posologie de 60 mg/kg/j, réparti en 3 injections (grade C), doit être débuté, sans attendre les résultats des prélèvements (accord professionnel). La durée du traitement dépend de la forme clinique (accord professionnel).

Conclusion - Il n'existe pas de preuve formelle qu'il soit possible de diminuer le risque d'herpès néonatal en cas d'herpès génital pendant la grossesse. Cependant, une prise en charge adaptée permet de diminuer la symptomatologie liée à l'herpès, le risque de récurrence à terme, ainsi que le taux de césariennes réalisées pour lésions herpétiques.

Mots clés : primo-infection herpétique, récurrence, traitement préventif, traitement curatif, mode d'accouchement

INTRODUCTION

Les recommandations pour la pratique élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) visent à aider le clinicien à prendre une décision, en lui offrant une synthèse disposant d'un niveau de preuve scientifique ou d'un accord professionnel, pour essayer d'améliorer la prise en charge des mères et des futurs enfants à naître.

Ces recommandations ont un but informatif. Elles ne sont absolument pas « médicalement opposables » et n'ont pas pour but d'être instrumentalisées lors de contentieux médicaux. Ainsi, un soignant (sage-femme, gynécologue-obstétricien, pédiatre, infectiologue) a le libre choix de ne pas appliquer une recommandation élaborée par le groupe d'experts, s'il estime que cette recommandation ne représente pas l'option la plus appropriée pour la prise en charge de la patiente dont il a la charge. Ceci est particulièrement vrai pour les recommandations de faible grade.

Concernant les niveaux de preuve observés (NP), trois éléments méritent d'être clarifiés pour aider le lecteur à la compréhension de la cotation et de la formulation de ces RPC :

– le groupe de travail a privilégié le présent pour le temps des verbes quand le NP est élevé (NP1 et NP2, voire exceptionnellement NP3 quand toutes les études sont concordantes pour l'événement étudié) ; dans le cas contraire, le conditionnel est privilégié ;
– deux résultats issus de la même étude ont pu être cotés différemment (NP2 pour l'un et NP3 pour l'autre, par exemple) si l'un des événements était le critère de jugement principal de l'étude et l'autre un des critères de jugement secondaire, ou si la

puissance statistique de l'étude était considérée comme insuffisante pour l'un des deux critères étudiés ;
- la qualité scientifique d'une étude est évaluée par un niveau de preuve (NP), tandis que la force de la recommandation, élaborée à partir des données scientifiques, est évaluée par un grade, selon la cotation proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) ;
- enfin, il est important pour le lecteur de comprendre sans ambigüité la formulation des recommandations :
  - « il est recommandé de faire… » signifie que la littérature a démontré que faire ce geste diminuait les risques ; il faut donc faire ce geste dans la mesure du possible ;
  - « il n'est pas recommandé de faire… » signifie que la littérature n'a pas démontré que faire ce geste diminuait les risques ; il n'est donc pas nécessaire de faire ce geste systématiquement. Mais il n'est pas interdit de le faire ;
  - « il est recommandé de ne pas faire… » signifie que la littérature a démontré que faire ce geste augmente les risques ; il faut donc éviter de faire ce geste.

I. DÉFINITIONS [1]

Les différents épisodes de l'histoire d'une infection herpétique sont définis virologiquement et cliniquement.

Virologiquement, la séroconversion correspond à la présence d'immunoglobulines G (IgG) chez une patiente n'en ayant pas auparavant.

Les primo-infections (infections primaires) et les infections non primaires sont définies comme suit.

Primo-infection (infection primaire)

Premier épisode d'infection herpétique (herpès simplex virus 1 (HSV1) ou herpès simplex virus 2 (HSV2)) chez une patiente n'ayant jamais eu d'herpès, quelle que soit la localisation.

Infection non primaire

Premier épisode d'infection HSV1 chez une patiente ayant eu une infection HSV-2 ou premier épisode d'infection HSV2 chez une patiente ayant eu une infection HSV-1.

Il existe une différence entre les épisodes d'excrétion virale et de récurrence.

Excrétion virale asymptomatique

Détection d'HSV1 ou HSV2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin.

Récurrence

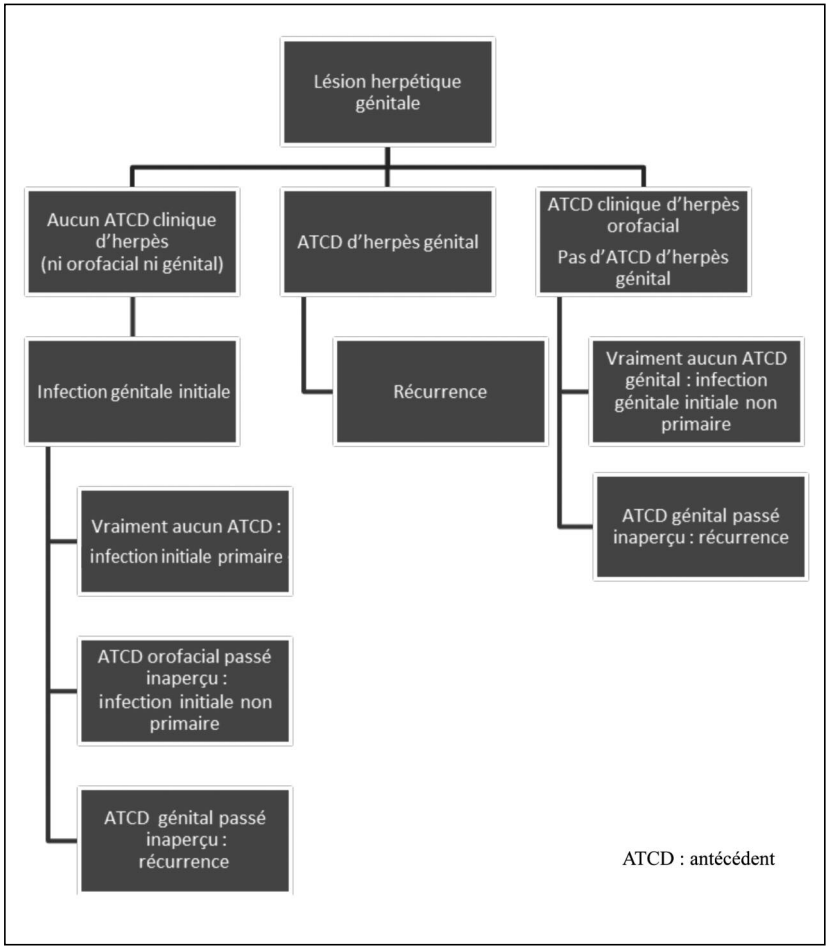
Périodes de réplication clinique virale chez une patiente ayant déjà eu des épisodes précédemment.

Définitions cliniques

En pratique clinique, le praticien est confronté à deux situations qui seront développées dans ces recommandations pour la pratique clinique (Figure 1) :

1. une lésion génitale d'allure herpétique sans antécédent connu d'herpès génital, qui peut correspondre à une primo-infection herpétique, mais également à une infection initiale non primaire, ou encore à une récurrence lorsque la primo-infection, voire de précédents épisodes de récurrence, sont passés inaperçus. L'infection initiale primaire est celle qui est le plus à risque pour le nouveau-né ;
2. la mise en évidence de lésions cliniques génitales chez une patiente ayant déjà un antécédent d'infection herpétique sur le même site : il s'agit d'une récurrence. Les co-infections génitales HSV1 HSV2 (infections non primaires) sont exceptionnelles et seront considérées comme des récurrences.

Figure 1 - Définitions



II. ÉPIDÉMIOLOGIE, MANIFESTATIONS DE LA MALADIE, PRÉVENTION ET DÉPISTAGE [1]

La symptomatologie peut être atypique (NP2). Il n'existe pas d'étude comparant la symptomatologie clinique pendant et en dehors de la grossesse. Par comparaison indirecte, il ne semble pas y avoir de particularité de l'expression clinique de l'herpès génital pendant la grossesse (accord professionnel). L'infection génitale est le plus souvent due à HSV2 mais la prévalence de l'infection par HSV1 est en cours d'augmentation ces dernières années (NP2). Soixante-dix à 80 % des femmes enceintes ont un antécédent d'infection par un virus Herpès simplex, sans préjuger de la localisation génitale ou labiale et de l'histoire clinique, et celui-ci est, dans la majorité des cas, de type 1 (NP2). En cas de récurrence herpétique génitale pendant la grossesse, en l'absence de traitement, la prévalence des lésions cliniques d'herpès à l'accouchement est de l'ordre de 14,3 %, contre 36 % en cas d'infection initiale, sans que le type viral soit précisé (NP4). En l'absence de récurrence pendant la grossesse, la prévalence des lésions lors de l'accouchement n'est pas connue. Chez les patientes séropositives pour l'un ou l'autre type viral, l'excrétion herpétique asymptomatique détectée par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) est de l'ordre de 4 à 10 % (NP 3). Le HSV2 est plus souvent retrouvé que HSV1 (NP2). Le taux d'excrétion augmente chez les patientes VIH+ (de l'ordre de 20 à 30 %) (NP2). Le risque de séroconversion HSV pendant la grossesse est de l'ordre de 1 à 5 % (NP2), mais peut atteindre 20 % en cas de couple séro-discordant (NP2). Le principal facteur de risque de contamination par HSV pendant la grossesse est l'existence d'une autre maladie sexuellement transmissible (MST) (NP2), le fait d'être en couple depuis peu de temps (NP2), et l'antécédent d'herpès chez le partenaire (NP2). L'interrogatoire n'est pas toujours suffisant pour connaître l'antécédent d'infection herpétique d'une patiente et de son conjoint (NP2). En l'absence de lésion, l'examen clinique a une valeur prédictive négative forte (NP2). En cas de lésion initiale, la valeur prédictive positive de l'examen clinique est assez élevée mais l'importance de faire un diagnostic précis pour la prise en charge la plus adaptée nécessite une confirmation par une PCR sur les lésions (grade B). Les hépatites herpétiques sont rares et potentiellement graves (NP4). Il faut y penser devant toute cytolyse hépatique inexpliquée pendant la grossesse (accord professionnel). Devant tout tableau évocateur d'encéphalite fébrile, l'encéphalite herpétique doit être évoquée (grade C) et un traitement antiviral démarré le plus tôt possible (accord professionnel).

Il n'y a pas de lien établi entre l'infection herpétique et les fausses couches (NP3). Il semble exister une association entre l'infection herpétique non traitée et l'accouchement prématuré (NP3). Cette association pourrait disparaître en cas d'infection traitée (NP3). Les fœtopathies herpétiques sont exceptionnelles et peuvent être dues à des infections primaires comme non primaires, à HSV 1 ou 2, en présence ou non de symptômes maternels (NP4). Il n'y a pas d'argument pour recommander une prise en charge spécifique de diagnostic anténatal en cas d'infection herpétique pendant la grossesse (accord professionnel). Le port du préservatif diminue le risque d'infection initiale chez la femme non enceinte (NP3). En cas de couple séro-discordant (F-, H+), le port du préservatif au troisième trimestre peut être proposé au couple en l'absence de lésion clinique (grade C). En cas de lésion clinique, il est recommandé de ne pas avoir de rapports sexuels, y compris bucco-génitaux, particulièrement à l'approche du terme (accord professionnel). Il n'existe pas de vaccin utilisable à l'heure actuelle (accord professionnel). Faire des sérologies HSV aux deux membres du couple représenterait certainement un coût important, alors que les cas d'herpès néonataux sont très rares en France. Il faudrait en plus que le conjoint soit présent, qu'il réponde sincèrement aux questions sur ce sujet délicat, et que le résultat soit récupéré en temps et en heure. Il faudrait également que ce dépistage soit réalisé de façon exhaustive pour être efficace, ce qui n'est pas possible. Il n'existe pas d'étude clinique évaluant les stratégies de dépistage sérologique. Pour toutes ces raisons, il n'y a pas d'argument suffisant pour justifier une politique de dépistage systématique pendant la grossesse (accord professionnel).

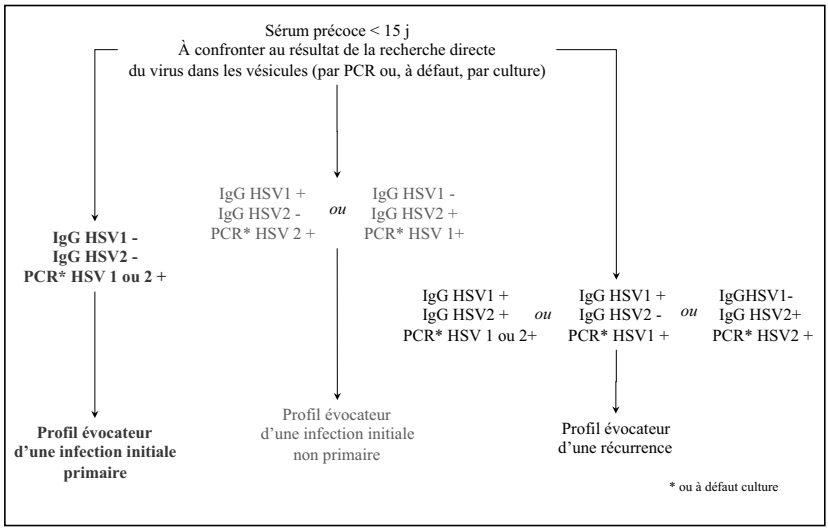
III. OUTILS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE [2]

En vue d'une détection directe du virus, il est recommandé de privilégier la PCR à la culture et à la détection antigénique (accord professionnel). Cependant, la PCR n'est actuellement pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et n'est donc pas remboursée par l'assurance maladie. Le prescripteur devrait s'enquérir de la technique qui est mise en œuvre dans le laboratoire, afin d'adapter le mode de prélèvement et les conditions de transport en conséquence (accord professionnel). Réciproquement, et au plus tard lorsque ces examens seront inscrits à la NABM, les laboratoires devraient mettre en place les techniques dont les sensibilités et les

spécificités sont les plus satisfaisantes, et qui s'adaptent au mieux à l'organisation des soins, en particulier concernant le délai de rendu des résultats (accord professionnel). Concernant la sérologie HSV, la recherche des IgG spécifiques de type doit être privilégiée (grade B). En l'absence de lésion, elle permettra de déterminer le statut immunitaire d'une patiente (grade B). En cas de lésions, sa prescription doit être limitée à la situation clinique d'un épisode herpétique survenant chez une patiente sans antécédent d'herpès génital, en vue de différencier une primo-infection d'une infection initiale non primaire, ou d'une éventuelle récurrence (accord professionnel). Cependant, la sérologie spécifique de type n'est actuellement pas inscrite à la NABM et n'est donc pas remboursée par l'assurance maladie. La recherche des IgM n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'herpès génital maternel ou l'herpès néonatal (grade C). En présence de lésions herpétiques en cours de grossesse chez une patiente qui ne rapporte aucun antécédent d'herpès, il faut distinguer la primo-infection et l'infection initiale non primaire d'une récurrence dont l'épisode initial serait passé inaperçu. Cette distinction doit reposer sur la recherche directe du virus dans les lésions (par PCR, ou à défaut par culture) et la sérologie spécifique de type (recherche des IgG uniquement) (grade C). Chez une patiente ayant un antécédent d'herpès génital connu, en l'absence de lésion ou de prodrome, quel que soit le moment de la grossesse, qu'une prophylaxie antivirale ait été reçue ou non, et quel que soit le délai entre le dernier épisode de récurrence et l'accouchement, il n'est pas recommandé d'effectuer de sérologie ni de prélèvement génital à la recherche d'une excrétion virale asymptomatique (accord professionnel). Devant une lésion typique et de présentation clinique habituelle chez une femme enceinte ayant un antécédent d'herpès génital connu, le prélèvement en vue de la confirmation virologique n'est pas recommandé pour confirmer qu'il s'agit bien d'une lésion d'herpès, y compris en début de travail ou en cas de rupture des membranes (accord professionnel). En revanche, pendant la grossesse, chez une patiente ayant un antécédent d'herpès génital connu, et devant une lésion atypique ou dont la présentation clinique est inhabituelle, un prélèvement en vue de la confirmation virologique est recommandé (accord professionnel). Enfin, en début de travail ou en cas de rupture des membranes, en cas de prodrome, de lésion atypique ou de présentation clinique inhabituelle, un prélèvement en vue de la confirmation virologique peut être réalisé lorsqu'un rendu rapide du résultat est possible et que celui-ci peut modifier la prise en charge obstétricale (accord professionnel) (Figure 2). Le diagnostic virologique de l'herpès néonatal doit reposer sur la

recherche directe du virus par PCR, dès que le nouveau-né est suspect d'herpès néonatal (nouveau-né symptomatique), de préférence avant l'instauration du traitement antiviral mais sans le différer, ou après 24 h de vie si le nouveau-né est à risque (majeur ou mineur) d'herpès néonatal mais asymptomatique (accord professionnel). Les prélèvements doivent au minimum inclure le sang et un prélèvement périphérique, complété par le LCR et d'autres prélèvements périphériques (ou des lésions éventuelles), en cas de risque majeur d'herpès néonatal (primo-infection ou infection initiale non primaire maternelle), de nouveau-nés suspects d'herpès néonatal (nouveau-nés symptomatiques) ou de PCR HSV positive sur les premiers prélèvements (accord professionnel). Si la PCR est négative mais qu'il y a une forte suspicion clinique d'herpès néonatal, ces prélèvements doivent être répétés et inclure de multiples localisations (accord professionnel).

Figure 2 - Interprétation des examens virologiques en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection génitale à HSV chez une patiente sans antécédent connu d'herpès génital



IV. SUSPICION DE LÉSION D'HERPÈS GÉNITAL CHEZ UNE PATIENTE ENCEINTE SANS ANTÉCÉDENT CONNU D'HERPÈS GÉNITAL [3]

Il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement antiviral sur la symptomatologie locale, en cas d'épisode initial d'herpès génital chez la femme enceinte. Chez l'homme et la femme non enceinte, un traitement antiviral par comprimés d'aciclovir 200 mg *per os* répartis en 5 prises par jour, pendant 5 à 10 jours en fonction de l'état clinique, permettrait de réduire la durée des symptômes et des lésions d'un épisode initial d'herpès génital, en particulier lorsqu'il s'agit d'une primo-infection herpétique (NP3). Le valaciclovir 500 mg offre une efficacité semblant similaire, avec seulement 2 prises de 2 comprimés par jour (NP3). Il n'y a pas d'argument pour administrer l'aciclovir en intraveineux plutôt que par voie orale, en cas d'herpès génital non compliqué (avis d'expert). Les traitements topiques antiviraux sont moins efficaces que les traitements par voie générale (NP3).

En cas d'herpès disséminé, il est recommandé d'administrer un traitement antiviral par voie intraveineuse, de façon précoce, et de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire entre gynécologues-obstétriciens et infectiologues (accord professionnel). Les données relatives aux potentiels effets secondaires fœtaux et néonataux d'un traitement antiviral par aciclovir ou valaciclovir pendant la grossesse sont rassurantes (NP2).

Il est recommandé d'initier un traitement antiviral en cas d'épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse (grade C). Les données concernant l'innocuité de l'aciclovir sur le fœtus sont plus nombreuses, mais le valaciclovir peut également être prescrit, en raison de la simplicité de son utilisation (accord professionnel). Le traitement consiste en de l'aciclovir *per os* à raison d'un comprimé de 200 mg cinq fois par jour, ou alors du valaciclovir à raison de deux comprimés de 500 mg deux fois par jour, pendant 5 à 10 jours en fonction de l'état clinique (grade C).

Un traitement antiviral peut être initié devant une suspicion d'épisode initial d'herpès génital, sans attendre les résultats des examens biologiques, en fonction de l'état clinique et du délai attendu des résultats (accord professionnel). L'herpès est une infection sexuellement transmissible, et le principal facteur de risque d'infection initiale herpétique pendant la grossesse est l'existence d'une autre infection sexuellement transmissible (NP2). En cas d'herpès génital, le

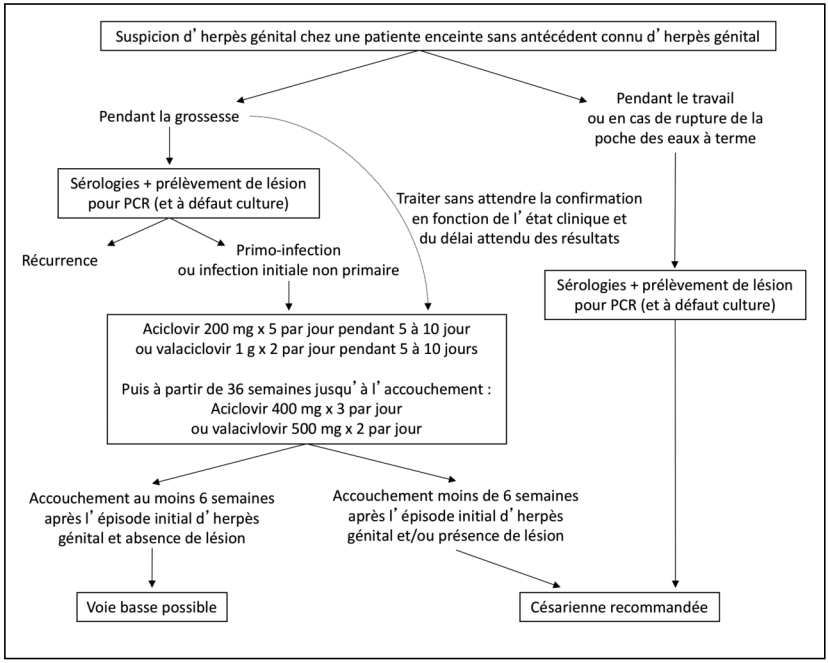
risque de transmission du VIH au partenaire et au nouveau-né est potentiellement majoré (NP4). Le préservatif réduit le risque de transmission des infections sexuellement transmissibles, et en particulier l'herpès (NP2). En cas d'épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, il est recommandé de proposer à la patiente une sérologie VIH (grade B), et de réaliser chez elle et son partenaire un dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles, en fonction du contexte (accord professionnel). Il est recommandé de conseiller à la patiente de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles en présence d'ulcérations ou de symptômes évocateurs d'herpès génital, afin d'éviter de transmettre l'herpès à son partenaire (accord professionnel).

Chez les femmes ayant présenté un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, bien qu'il n'existe pas de bénéfice démontré du traitement prophylactique pour réduire le risque d'herpès néonatal, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie antivirale, à partir de 36 semaines d'aménorrhée (SA) et jusqu'à l'accouchement, afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique (grade B). En cas de grossesse gémellaire, un traitement pourrait être initié dès 32 SA, en raison du risque majoré d'accouchement prématuré (accord professionnel). De même, dans certaines situations à risque important d'accouchement prématuré, un traitement antiviral pourrait être initié précocement (accord professionnel). Ce traitement consiste en de l'aciclovir *per os* à raison de deux comprimés de 200 mg fois par jour ou du valaciclovir 500 mg deux fois par jour (Figure 3).

Le risque d'herpès néonatal est plus important lorsque l'épisode initial d'herpès génital survient à proximité de l'accouchement, en raison du risque d'excrétion virale et d'absence de séroconversion maternelle protectrice pour le nouveau-né (NP2). Il peut atteindre 44 % en cas de primo-infection et 25 % en cas d'infection initiale non primaire (NP2). Le temps nécessaire à une séroconversion, après un épisode initial d'herpès génital, est variable mais est le plus souvent inférieur à 6 semaines (NP3). En cas de présence de lésions et/ou de symptômes évocateurs d'un épisode initial d'herpès génital (ou d'épisode initial d'herpès génital confirmé) au moment du travail, il est recommandé de réaliser une césarienne, car cela permet vraisemblablement de diminuer le risque d'herpès néonatal en cas de primo-infection herpétique (grade C). En cas d'accouchement moins de 6 semaines après un épisode initial d'herpès génital, il est recommandé de réaliser une césarienne (accord professionnel). En cas d'épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, de traitement antiviral prophylactique bien conduit, et d'absence de lésions et/ou de symptômes évocateurs au moment du travail, un accouchement par

voie basse est possible, y compris lorsque cet épisode survient au troisième trimestre, tant que l'accouchement a lieu au moins 6 semaines après l'épisode infectieux (accord professionnel). En cas de présence de lésions et/ou de symptômes évocateurs d'un épisode initial d'herpès génital (ou d'épisode initial d'herpès génital confirmé), et de rupture de la poche des eaux après 37 SA, il est recommandé de réaliser une césarienne, si possible dans les 4 heures suivant la rupture (accord professionnel), car cela pourrait permettre de diminuer le risque d'herpès néonatal (avis d'expert). En cas de rupture des membranes prolongée à terme, et même en cas de travail, il est recommandé de réaliser une césarienne plutôt qu'une voie basse (accord professionnel), car même s'il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'évaluer l'intérêt d'une césarienne dans ce cas de figure (NP4), un épisode initial d'herpès génital au moment de l'accouchement est la situation la plus à risque d'herpès néonatal (NP2). En cas d'association d'un épisode initial d'herpès génital et d'une rupture prématurée des membranes, la prise en charge doit être décidée de façon multidisciplinaire, en prenant en compte principalement la problématique de l'âge gestationnel (accord professionnel). Plus l'âge gestationnel de la rupture est précoce, plus une expectative avec traitement antiviral sera à privilégier (accord professionnel). Si l'accouchement a lieu plus de 6 semaines après l'épisode infectieux, un accouchement par voie basse est possible, en cas de rupture prématurée des membranes, en l'absence de lésions et/ou de symptômes évocateurs au moment du travail (accord professionnel). En cas de découverte d'une lésion herpétique génitale maternelle après l'accouchement, l'appréciation du risque de transmission au nouveau-né permettra au pédiatre d'adapter la prise en charge néonatale (accord professionnel). Le traitement antiviral de la mère peut se faire selon les modalités habituelles (grade C).

Figure 3 - Algorithme de prise en charge d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse



V. SUSPICION DE LÉSION D'HERPÈS GÉNITAL CHEZ UNE FEMME ENCEINTE AYANT UN ANTÉCÉDENT D'HERPÈS GÉNITAL CONNU [4]

Devant une lésion typique et de présentation clinique habituelle chez une femme enceinte ayant un antécédent d'herpès génital connu, il n'est pas recommandé de faire un prélèvement pour confirmer qu'il s'agit d'une lésion d'herpès (accord professionnel). Devant une lésion atypique, une confirmation virologique est recommandée, par écouvillonnage de la lésion, afin de pratiquer une recherche du virus par PCR ou culture (accord professionnel). Devant une lésion d'herpès génital chez une femme ayant un antécédent d'herpès génital connu, la probabilité d'infection initiale non primaire est très faible. Un prélèvement n'est pas donc pas nécessaire pour considérer qu'il s'agit

d'une récurrence (grade C). Il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement antiviral sur la symptomatologie en cas de récurrence d'herpès génital pendant la grossesse. Un traitement antiviral par aciclovir (200 mg x 5 par jour) ou valaciclovir (500 mg x 2 par jour) peut être proposé, pour réduire la durée et l'intensité des symptômes, devant des prodromes ou une récurrence d'herpès génital, dans les 24 heures suivant le début de l'éruption chez une femme enceinte très invalidée par ses symptômes (grade C). Néanmoins, le bénéfice du traitement est modeste, avec une réduction de la durée de l'excrétion virale et de la durée des symptômes de 1 à 2 jours (NP3).

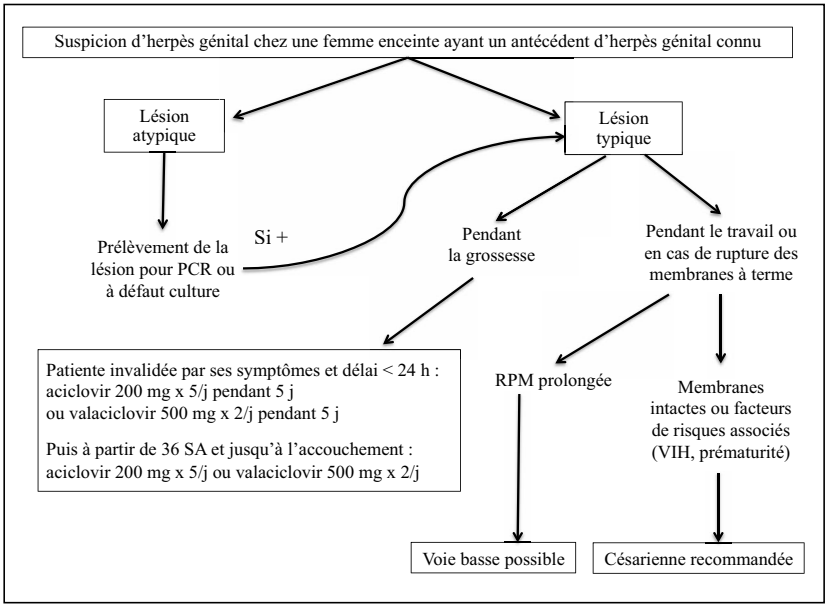
Le traitement consiste en de l'aciclovir à raison de 1 cp à 200 mg *per os* 5 fois par jour pendant 5 jours, ou du valaciclovir à raison de 1 cp à 500 mg *per os* 2 fois par jour pendant 5 jours (grade C). Chez les femmes ayant présenté au moins une récurrence pendant la grossesse, bien qu'il n'existe pas de bénéfice démontré du traitement prophylactique pour réduire le risque d'herpès néonatal, il est recommandé de proposer une prophylaxie antivirale à partir de 36 SA, afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique (grade B). Les antiviraux recommandés sont l'aciclovir, à la posologie de 400 mg 3 fois par jour *per os*, ou le valaciclovir, à la posologie de 500 mg 2 fois par jour *per os*, jusqu'à l'accouchement. Dans les situations à risque de naissance prématurée (menace d'accouchement prématuré, grossesse multiple), la prophylaxie pourra être débutée plus précocement (accord professionnel). Chez les femmes ayant un antécédent d'herpès génital et pour lesquelles le dernier épisode de récurrence est antérieur à la grossesse, le bénéfice du traitement prophylactique n'est pas démontré. Il n'est donc pas recommandé de proposer systématiquement une prophylaxie antivirale aux femmes qui n'ont pas eu de récurrence pendant la grossesse, mais elle sera d'autant plus à considérer que les récurrences étaient récentes et fréquentes avant la grossesse. (accord professionnel). Le risque d'herpès néonatal, en cas de récurrence herpétique lors de l'accouchement, est estimé à environ 1 % (NP3). Devant une lésion typique chez une femme ayant un antécédent d'herpès génital connu, en début de travail ou en cas de rupture des membranes, il n'est pas recommandé de faire un prélèvement pour confirmer qu'il s'agit d'une lésion d'herpès (accord professionnel).

Devant une lésion atypique ou en cas de prodrome, une confirmation virologique peut être réalisée par écouvillonnage de la lésion, afin de pratiquer une recherche du virus par PCR lorsqu'un rendu en urgence du résultat est possible et lorsque le résultat peut modifier la prise en charge obstétricale (accord professionnel). Le risque d'herpès néonatal, en cas d'excrétion virale asymptomatique

chez une femme ayant un antécédent d'herpès génital, est faible (NP3) et il n'existe pas de données dans la littérature pour évaluer la pertinence de la PCR en urgence chez les femmes asymptomatiques. Il n'est donc pas recommandé de réaliser une PCR en urgence en l'absence de lésion ou de prodrome chez une femme ayant un antécédent de récurrence herpétique, en début de travail ou en cas de rupture prématurée des membranes, qu'une prophylaxie antivirale ait été reçue ou non et quel que soit le délai entre le dernier épisode de récurrence et l'accouchement (accord professionnel). En cas de prodrome ou de lésion clinique d'herpès génital chez une femme en début de travail ayant un antécédent d'herpès connu, les données de la littérature ne permettent pas de recommander une voie d'accouchement plutôt qu'une autre (accord professionnel). Une césarienne sera d'autant plus à considérer que les membranes sont intactes, et/ou en cas de prématurité et/ou en cas de séropositivité au VIH (accord professionnel). En revanche, un accouchement par voie vaginale sera d'autant plus à considérer qu'il existe une rupture des membranes prolongée, après 37 SA et en l'absence de séropositivité au VIH (accord professionnel). En l'absence de lésion ou de prodrome chez une femme ayant un antécédent d'herpès génital connu, il n'y a pas de contre-indication à la réalisation d'un prélèvement au scalp, à l'utilisation d'électrode de scalp, ou à la réalisation d'une extraction instrumentale. Il n'y a pas de contre-indication à la rupture artificielle des membranes. La gestion du travail est habituelle (accord professionnel). Chez les femmes ayant une récurrence herpétique en cours de travail, en cas d'accouchement pas voie vaginale, il n'existe pas de données suffisantes pour déterminer si l'utilisation d'électrode de scalp, la réalisation d'un pH au scalp ou d'une extraction instrumentale augmentent le risque d'herpès néonatal, ni sur l'efficacité d'un traitement antiviral pour réduire le risque d'herpès néonatal (avis d'expert). Cependant, si un accouchement par voie vaginale est autorisé, il est conseillé, par extrapolation des données connues en cas de primo-infection herpétique, de ne pas réaliser de prélèvement au scalp, de ne pas utiliser d'électrode de scalp et de limiter l'amniotomie aux indications validées, mais il n'y a pas de contre-indication à réaliser une extraction instrumentale (accord professionnel). En cas de récurrence herpétique de localisation péri-anale, fesses ou cuisses, un examen minutieux de la filière génitale à la recherche d'une lésion herpétique génitale est recommandé (accord professionnel). En l'absence de lésion génitale concomitante, le risque d'excrétion virale génitale est faible, il n'est pas recommandé de réaliser des prélèvements génitaux à la recherche d'HSV (accord professionnel).

Les modalités de prise en charge de l'accouchement ne doivent être dictées que par des considérations obstétricales (accord professionnel). En cas de récurrence herpétique chez une femme présentant une rupture prématurée des membranes avant 37 SA, les risques liés à la prématurité et les risques d'herpès néonatal doivent être mis en balance. Les données de la littérature sont insuffisantes pour déterminer à partir de quel âge gestationnel un déclenchement du travail doit être recommandé, par rapport à une attitude expectative (accord professionnel). Compte tenu de l'efficacité du traitement antiviral pour réduire l'excrétion virale, un traitement par aciclovir ou valaciclovir est recommandé (accord professionnel). Il n'y a pas de données suffisantes pour considérer que la prise en charge doit différer de celle habituellement mise en œuvre en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 SA (accord professionnel) (Figure 4).

Figure 4 - Algorithme de prise en charge d'une récurrence herpétique pendant la grossesse



VI. ÉPIDÉMIOLOGIE, MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE DE L'HERPÈS NÉONATAL [5]

L'herpès néonatal est rare (incidence 3/100 000 naissances) (NP3), avec une prédominance pour le sérotype HSV 1 (NP3) sur les études les plus récentes. Les principaux facteurs de risque de transmission mère-enfant sont la primo-infection maternelle et le sérotype HSV-1 (NP 3). L'impact de la prophylaxie anténatale par aciclovir ou valaciclovir sur le risque de transmission mère-enfant est inconnu. La mortalité, en cas d'herpès néonatal, est élevée et dépend de la forme clinique (mortalité avec traitement : forme cutanéomuqueuse 0 %, atteinte système nerveux central 6 %, atteinte disséminée 31 %) (NP 3). L'administration précoce d'aciclovir intraveineux à forte dose (60 mg/kg/j) permet de réduire la mortalité en cas d'atteinte neurologique (NP 3).

La morbidité est principalement neurologique (retard mental, cécité, épilepsie, atteinte neuro-motrice) (NP 3) et dépend de la forme clinique (NP 3). Il existe peu de données sur le risque de récurrence pendant l'enfance, notamment depuis la mise en place du traitement suppresseur par aciclovir oral (avis d'expert). Il n'existe aucun antécédent d'herpès génital chez la mère dans la majorité des cas d'herpès néonatal (NP 3). La fièvre et les lésions vésiculeuses typiques peuvent être absentes à l'admission et même au cours de l'évolution de la maladie (NP 3).

Le diagnostic doit être évoqué devant tout tableau néonatal atypique (respiratoire, neurologique ou de saignement inexpliqué) ou de sepsis résistant aux antibiotiques (grade C). Au total, chez un nouveau-né à partir de la fin de la première semaine de vie présentant un syndrome infectieux ou neurologique, le dosage des transaminases peut être réalisé pour évaluer une éventuelle atteinte hépatique (accord professionnel), qui serait un argument en faveur d'une infection herpétique. Sa normalité n'exclut pas le diagnostic (avis d'expert).

En cas de suspicion d'atteinte du système nerveux central, des examens complémentaires (électroencéphalogramme et imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale) peuvent être réalisés pour argumenter le diagnostic (accord professionnel).

Le diagnostic de confirmation virologique repose sur la PCR HSV (accord professionnel) :

– tout nouveau-né suspect d'herpès néonatal doit avoir une ponction lombaire (PCR HSV sur liquide céphalorachidien) (accord professionnel) ;

– pour améliorer la probabilité du diagnostic, les prélèvements pour PCR HSV doivent être multiples et réalisés le plus précocement possible, de préférence avant le traitement mais sans le différer (accord professionnel) ;
– en cas de négativité de la PCR HSV et de forte suspicion clinique d'herpès néonatal, les prélèvements pour PCR doivent être répétés, y compris sur d'autres localisations (muqueuses, cutanée) (accord professionnel).

Chez un nouveau-né suspect d'herpès néonatal, un traitement par aciclovir intraveineux doit être débuté sans attendre la confirmation virologique (grade A).

Chez le nouveau-né à risque d'herpès néonatal, la prise en charge dépend de l'évaluation du risque de transmission mère-enfant :

– en cas de récurrence (risque de transmission mineure), les prélèvements PCR HSV cutanés et sanguins sont réalisés à 24 heures de vie (accord professionnel). En cas de positivité, une PCR HSV sur le LCR doit être réalisée et un traitement curatif par aciclovir débuté (accord professionnel) ;
– en cas de primo-infection ou infection initiale non primaire (risque de transmission majeur), les prélèvements PCR HSV cutané, sang et LCR doivent être réalisés à 24 heures de vie et un traitement présomptif par aciclovir doit être débuté en attendant les résultats (accord professionnel).

Le traitement de l'herpès néonatal repose sur l'aciclovir intraveineux à la posologie de 60 mg/kg/j (grade C).

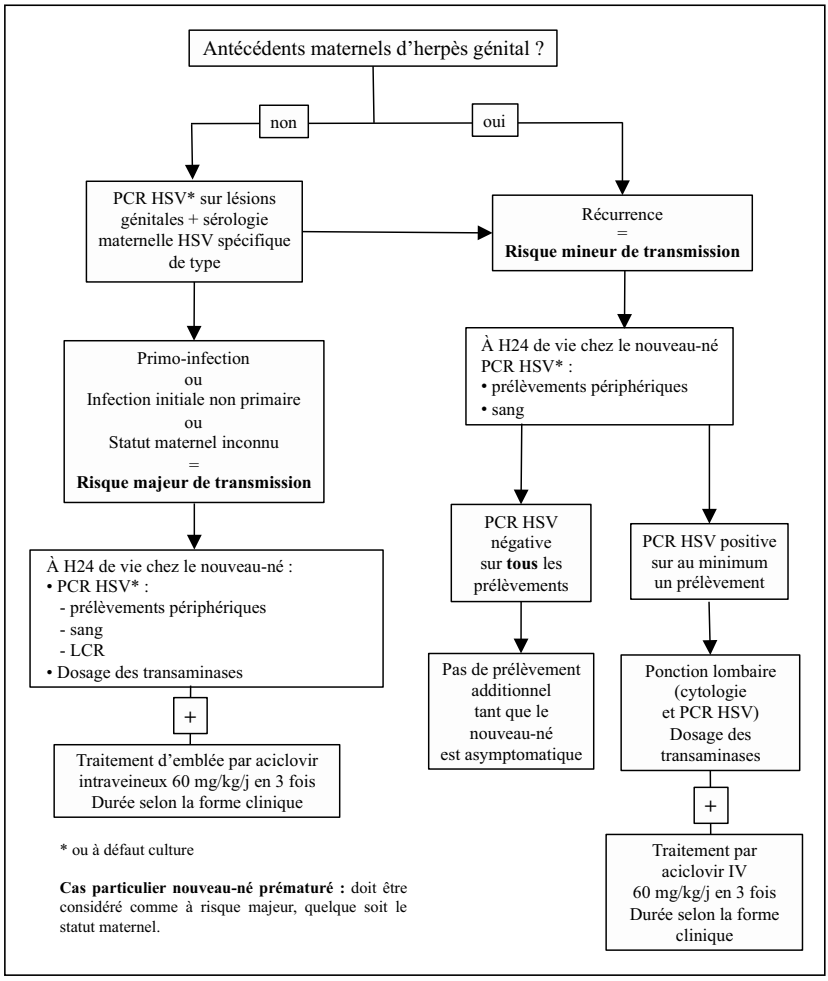
La durée de traitement dépend de l'indication : 14 jours pour les formes cutanéo-muqueuses isolées, et 21 jours pour les formes disséminées et cérébro-spinale (accord professionnel). Concernant le traitement « préventif », la durée proposée est de 10 jours.

En cas d'atteinte isolée ou associée du système nerveux central, une ponction lombaire pour réalisation d'une PCR HSV sur le LCR doit être contrôlée avant la fin du traitement. En cas de positivité, le traitement par aciclovir intraveineux doit être poursuivi jusqu'à négativation de la PCR HSV (accord professionnel). Un relais par aciclovir oral à la dose de 300 mg/m^2/j en 3 fois pour une durée de 6 mois est recommandé, quelle que soit la forme clinique, afin d'améliorer le pronostic neurologique et de diminuer le risque de récurrence (*suppressive therapy*) (grade B) (Figure 5). La transmission postnatale concerne principalement HSV 1. La contamination se fait par contact direct entre le nouveau-né et une lésion d'herpès (NP4). Le risque d'une transmission via une excrétion asymptomatique chez une personne ayant un antécédent d'herpès labial est inconnu. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué,

sauf en cas de lésion du mamelon. Il n'existe pas de données sur un risque de transmission via le lait maternel (accord professionnel).

Les règles de prévention de la transmission postnatale de l'HSV doivent être connues des parents et de l'entourage mais également du personnel soignant (accord professionnel).

Figure 5 - Conduite à tenir chez un nouveau-né asymptomatique né de mère ayant des lésions herpétiques au moment de l'accouchement (naissance par voie vaginale ou césarienne). Adapté d'après Kimberlin et al. [6]



Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article.

Bibliographie

[1] Picone O. Herpès génital et grossesse : épidémiologie, manifestations de la maladie, prévention et dépistage. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Gyn Obstet Fertil & Sén 2018. Sous presse.

[2] Vauloup-Fellous C. Herpès génital et grossesse : outils du diagnostic virologique. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Gyn Obstet Fertil & Sén. Sous presse.

[3] Sananes N. Suspicion de lésion d'herpès génital chez une patiente enceinte sans antécédent connu d'herpès génital. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Gyn Obstet Fertil & Sén. Sous presse.

[4] Anselem O. Suspicion de lésion d'herpès génital chez une femme enceinte ayant un antécédent d'herpès génital connu. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Gyn Obstet Fertil & Sén. Sous presse.

[5] Renesme L. Herpès néonatal : épidémiologie, manifestations cliniques et prise en charge. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).) Gyn Obstet Fertil & Sén. Sous presse.

[6] Kimberlin DW, Baley J, Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013; 131:383-6.

Les index (auteurs et matières) de toutes les Mises à jour du CNGOF (gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale) depuis 1977 sont disponibles sur le site internet du CNGOF à l'adresse suivante :

http://www.cngof.fr/journees-nationales/anciennes-journees

ISBN 978 2 7114 0432 2