Bimestriel
Mai 2019

réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

n° 197

Prises en charge de l'infertilité dans le cadre d'une endométriose

Nouveautés dans les hormonothérapies des cancers du sein

Y a-t-il encore une place pour le traitement par SDHEA ?

THM : dernières études et nouvelles recommandations internationales

Précocité pubertaire et perturbateurs endocriniens

réalités
EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 2e trimestre 2019

Sommaire

Mai 2019
n° 197

Endocrinologie

3 **Y a-t-il encore une place pour le traitement par SDHEA ?**
L. Jacquesson

Sénologie

8 **Nouveautés dans les hormonothérapies des cancers du sein**
M. Espié, O. Nguyen, G. Douchet

Ménopause

15 **THM : dernières études et nouvelles recommandations internationales**
L. Marié-Scemama

Endométriose

22 **Prises en charge de l'infertilité dans le cadre d'une endométriose**
S. Eskenazi, M. Bourdon, C. Maignien, P. Santulli, C. Chapron

Puberté

26 **Précocité pubertaire et perturbateurs endocriniens**
P. Bartaire

Un bulletin d'abonnement est en page 14.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Endocrinologie

Y a-t-il encore une place pour le traitement par SDHEA ?

RÉSUMÉ : Le SDHEA est un androgène d'origine surrénalienne, le plus abondant chez la femme. C'est un précurseur de la testostérone, de la dihydrotestostérone et des estrogènes. Les androgènes sont des acteurs importants de la folliculogénèse normale. En présence d'un excès d'androgènes, on peut observer des troubles de la folliculogénèse. Les taux circulants des androgènes diminuent de manière physiologique avec l'âge.

De nombreuses études ont évalué l'effet de la supplémentation en DHEA en aide médicale à la procréation et pendant la ménopause. Les effets positifs restent peu probants. Des études sur de plus larges effectifs sont nécessaires pour conclure.

→ **L. JACQUESSON**
Endocrinologue, PARIS.

Le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) est un androgène produit majoritairement par la zone réticulée de la surrénale où a lieu la sulfatation. Il existe aussi, au niveau de l'ovaire, une sulfatase au niveau des cellules de la granulosa permettant la conversion du SDHEA en déhydroépiandrostérone (DHEA) [1]. C'est l'androgène majoritaire chez la femme et il contribue à 90 % de la production d'estrogènes chez la femme ménopausée. La DHEA a une faible action androgénique, seules la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) pouvant se lier au récepteur des androgènes et l'activer. La DHEA est convertie en périphérie en testostérone et DHT, la testostérone pouvant ensuite être aromatisée en estradiol (***fig. 1***). La DHEA joue un rôle dans l'initiation à la puberté : c'est l'adrénarche. Elle diminue avec l'âge, à partir de 25 ans et jusqu'à la ménopause [1].

Sur le plan de la folliculogénèse, les androgènes sont maintenant considérés comme des acteurs à part entière. Il existe au niveau folliculaire des récepteurs aux androgènes.

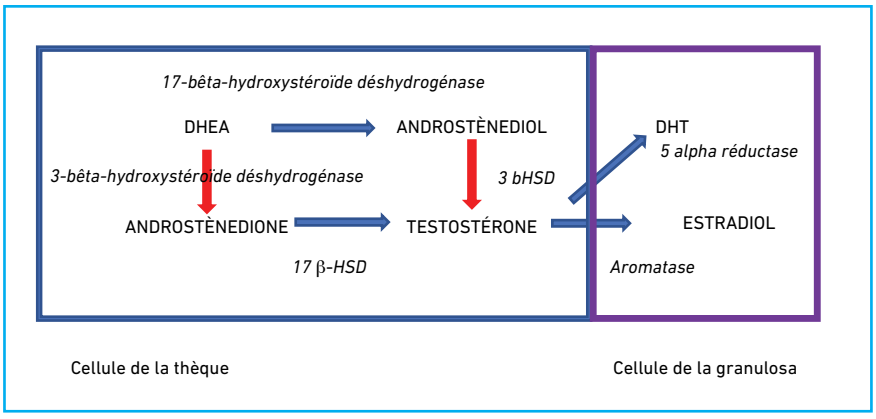


Fig. 1.

Endocrinologie

Androgènes et ovaires

1. Les modèles animaux

Le rôle précis des androgènes dans la folliculogénèse précoce est complexe.

Chez le rongeur, l'utilisation de DHT, qui est non aromatisable, induit une atrésie folliculaire. L'injection de la DHEA pendant 7, 15 ou 30 jours entraîne une diminution du poids et du volume de l'ovaire à 30 jours avec une augmentation du pourcentage de follicules primordiaux, primaires mais aussi atrétiques, alors qu'à J15 il y a augmentation du nombre total des follicules, portant en majorité sur les follicules primordiaux. D'autres travaux sur des souris âgées retrouvent une diminution de l'apoptose et de l'aneuploïdie liées à l'âge des ovocytes en améliorant les fonctions mitochondriales [2].

Chez le primate adulte, après injection de testostérone pendant 3 à 10 jours, on observe un agrandissement de la taille de l'ovaire, une augmentation des follicules en croissance (de 2,5 à 3 fois plus), une prolifération des cellules de la granulosa et de la thèque, et une diminution de l'apoptose. L'un des mécanismes d'action serait l'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH exprimés, l'augmentation et la potentialisation de l'effet de l'IGF1 sur le recrutement folliculaire précoce [2].

L'exposition *in utero* aux androgènes de fœtus de primates induit un profil d'ovaires polykystiques (OPK) à l'adolescence, évoquant un effet *priming* des androgènes sur la mise en place de la folliculogénèse. Dans une autre étude, la même équipe constate que l'exposition prénatale aux androgènes induit à terme une diminution précoce de la réserve ovarienne avec une baisse de l'AMH [3].

L'ensemble de ces données évoque un rôle des androgènes dans le recrutement folliculaire précoce, induisant une accélération de la sortie des follicules primordiaux avec, à terme, une possible consommation plus rapide du *pool* folliculaire (***tableau I***).

Mécanismes d'action des androgènes au niveau de l'ovaire
Augmentation des taux IGF1
Potentialisation de l'action de l'IGF1 sur le recrutement folliculaire précoce
Augmentation de l'expression des récepteurs à la FSH
Potentialisation de l'action de la FSH sur la croissance folliculaire
Augmentation des enzymes de la stéroïdogénèse (CYP 19 et P450 scc)

Tableau I.

2. Le modèle humain

>>> Les transsexuels *female-to-male*

On dispose de plusieurs travaux qui ont observé la morphologie des ovaires après ovariectomie de patientes ayant bénéficié d'un traitement par testostérone en vue d'une réassignation sexuelle. L'étude la plus large est celle de Grynberg *et al.* ayant analysé l'histologie de 112 femmes ovariectomisées en vue de la réassignation [4]. Au total, 98 de ces femmes avaient déclaré avoir des cycles réguliers avant la mise sous traitement. Elles étaient traitées depuis 3,7 ans en moyenne (de 2 à 9 ans), avec obtention d'une virilisation complète. Il n'y avait malheureusement pas d'échographie de prétraitement disponible. L'aspect histologique était celui des ovaires macrokystiques avec une hypertrophie du stroma. Cet aspect n'a pas été retrouvé dans l'étude plus récente d'Ikeda *et al.* qui a comparé les ovaires de 11 patientes *female-to-male* (FTM) matchés à des contrôles ovariectomisés pour cancer du col ou de l'endomètre [5]. Les patientes avaient bénéficié d'une échographie transrectale qui ne retrouvait pas d'aspect OPK, sauf chez 2 d'entre elles avant mise sous testostérone 125 mg/2 semaines pendant en moyenne 38 mois. Après ce traitement, l'aspect des ovaires ne montrait pas d'augmentation du nombre de follicules ni d'aspect folliculokystique, mais une hypertrophie du stroma. Il est à noter que chez les 2 patientes avec un aspect OPK, l'aspect ovarien avait rejoint celui des contrôles après traitement par testostérone. Par ailleurs, l'équipe de Caanen a publié très récemment l'aspect échographique après plus d'un an de traitement de 56 transsexuels matchés à 80 contrôles, et elle n'observe pas plus de patients avec un aspect multifolliculaire à l'échographie (30 % dans 2 groupes). Mais il n'existe pas d'information échographique avant la mise sous traitement ni de confirmation histologique [6].

>>> Le syndrome des ovaires polykystiques

Dans le cas des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), il existe une hyperandrogénie ovarienne associée à un compte des follicules antraux augmenté et/ou à des troubles du cycle. Il est maintenant bien établi qu'il existe une corrélation forte entre le taux d'androgènes et le nombre de follicules antraux. Le statut d'OPK est un facteur de risque majeur d'hyper-réponse au traitement de stimulation de l'ovulation, aussi bien en induction de l'ovulation qu'en fécondation *in vitro* (FIV) [7].

DHEA et aide médicale à la procréation

La diminution de la réserve ovarienne est un facteur prédictif de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne en fécondation *in vitro*. Il est maintenant bien démontré que les chances de grossesse en FIV augmentent avec le nombre d'ovocytes obtenus lors de la ponction ovocytaire, et ce même dans le groupe des "hypo-répondeuses". Chaque ovocyte en plus fait gagner des chances de grossesse [8].

Compte tenu des données chez les primates et des patientes avec un SOPK, l'idée de traiter ces femmes avec des

réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE & réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** sur internet
de la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

WEB CONFÉRENCE

Le jeudi 20 juin 2019
de 20 h 45 à 22 h 00

Acné et contraception orale : regards croisés

Avec la participation des :

- **Pr Brigitte DRENO** (Dermatologue, Nantes)
- **Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET** (Gynécologue, Paris)
- **Dr Sandra LY** (Dermatologue, Gradignan)
- **Dr Teddy LINET** (Gynécologue, Challans)

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser **EN DIRECT** vos questions aux experts.

Cette retransmission est accessible sur le site :
www.acne-contraception.com

Inscription obligatoire

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de Bailleul LABORATOIRES

Endocrinologie

POINTS **FORTS**

- Les androgènes jouent un rôle dans la folliculogénèse précoce.
- L'hyperandrogénie induit des modifications de la folliculogénèse.
- En AMP, l'effet bénéfique de la supplémentation en DHEA reste à démontrer.
- Chez la femme ménopausée, la supplémentation en DHEA améliore les troubles sexuels et les symptômes génito-urinaires.
- La prise de DHEA a peu d'effets secondaires, mais elle reste un stéroïde avec les mêmes contraintes que le traitement hormonal de substitution (THM).

androgènes semble une piste intéressante pour améliorer la réponse ovarienne et par là même les chances de grossesse.

De nombreuses études ont évalué l'effet de la prise de DHEA sur l'issue de la FIV avant la stimulation ovarienne de cette fécondation *in vitro*. Les 2 dernières méta-analyses en date sont celle de la Cochrane, parue en 2015 et retenant 12 études (1 246 femmes randomisées soit pour de la DHEA, soit pour un placebo, soit contre rien), et, plus récemment, celle de Liu en 2018, qui en retient 6 pour 745 femmes [9, 10]. Ces 2 méta-analyses retrouvent un effet bénéfique sur les taux de grossesse et les naissances. Mais il est à noter qu'elles prennent en compte des patientes "normo-répondeuses". En outre, dans le cas de la Cochrane, les auteurs reconnaissent que lorsqu'ils excluent les normo-répondeuses et les études qui risquent fort d'être biaisées, ces résultats deviennent non significatifs.

Une des difficultés vient peut-être du fait que, ne s'agissant pas d'un médicament mais d'un produit que l'on peut trouver sur internet, la différence entre le groupe traité et le groupe contrôle n'est peut-être pas respectée. C'est en tout cas l'une des questions de l'étude DITTO [11]. Les auteurs ont randomisé 60 femmes pour un placebo ou pour 75 mg de DHEA pendant 12 semaines avant leur première tentative de FIV. Le critère d'inclusion était le risque d'avoir une mauvaise réponse fondée sur une AMH < 0,7. Les 2 groupes étaient comparables en base. Il n'y avait aucune différence significative ni sur la durée de traitement, les doses utilisées, le nombre d'ovocytes recueillis et le nombre d'embryons obtenus, ni sur les taux de grossesse ou de naissance. Mais à leur grande surprise, les taux de DHEA ont augmenté dans les 2 groupes (moins dans le groupe placebo, mais tout de même de manière significative par rapport aux valeurs de base). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'effet positif à la prise de DHEA avant une AMP (aide médicale à la procréation) en cas de mauvaises réponses attendues. Cela rejoint les recommandations de bonnes pratiques cliniques anglaises qui considèrent qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander la prescription de DHEA chez les patientes mauvaises répondeuses [12].

En cas de prescription d'une supplémentation en DHEA chez les patientes en FIV, il est important de garder en mémoire qu'il peut y avoir une élévation inappropriée de la progestérone sous traitement liée à une interférence avec le dosage [13].

DHEA et ménopause

La ménopause est un processus physiologique d'arrêt de la folliculogénèse par épuisement du stock. Le statut hormonal est donc caractérisé par une carence estrogénique responsable de symptômes comme les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les troubles de l'humeur ou de la libido, la déplétion osseuse. Sur le plan androgénique, il est démontré que tous les androgènes diminuent progressivement à partir de l'âge de 25 ans, plus de la moitié étant perdus à l'entrée dans la ménopause [14]. Cette baisse est en lien avec le vieillissement de la zone réticulée de la surrénale. En effet, quand on compare des femmes du même âge, ovariectomisées ou non, on n'observe pas de différence significative sur les valeurs de SDHA ou de delta 4 androstènedione. En déduire que la supplémentation de cette baisse physiologique serait bénéfique est tentant. La méta-analyse de la Cochrane (parue en 2015), sur 7 études retenues, ne retrouve pas d'effet significatif sur la qualité de vie. Sur le critère des symptômes climatériques, une seule étude a pu être retenue, qui retrouve une amélioration des sueurs nocturnes mais pas d'effet sur les bouffées de chaleur, la dépression et la sécheresse vaginale. Sur le plan de la sexualité, il semble y avoir un effet positif, mais modéré, et comparé avec la prise de traitement hormonal de la ménopause (THM), il n'y a pas de supériorité à la prise de DHEA. La forme vaginale de DHEA semble une alternative intéressante pour les symptômes génito-urinaires. Elle n'est pas encore commercialisée en France [15].

DHEA et effets secondaires

La DHEA est un androgène de faible action androgénique. Certaines femmes sous traitement décrivent de l'acné, une hyperséborrhée ou des cheveux plus gras, mais cela semble non significatif comparé aux résultats avec placebo. Sur le plan cardiovasculaire, les données sont controversées : certains auteurs

rapportent une augmentation du risque cardiovasculaire corrélé aux taux de testostérone indépendamment des autres facteurs de risque, mais cela n'est pas confirmé. Il ne faut pas oublier que la DHEA étant un précurseur des estrogènes, les contre-indications chez la femme ménopausée sont les mêmes que celles du THM [15].

Conclusion

Bien que le rôle des androgènes dans la folliculogénèse soit bien établi, de même que le déficit en DHEA lié à l'âge, les résultats de la supplémentation en DHEA restent peu probants, aussi bien sur le plan d'une possible augmentation des naissances en AMP que sur le traitement des symptômes de la ménopause. Des études randomisées sur de plus larges effectifs restent nécessaires pour fournir des conclusions définitives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Labrie F, Martel C, Bélanger A *et al.* Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017;168:9-18.
2. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;465:36-47.
3. Dumesic DA, Patankar MS, Barnett DK *et al.* Early prenatal androgenization results in diminished ovarian reserve in adult female rhesus monkeys. *Hum Reprod*, 2009;24:3188-3195.
4. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G *et al.* Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online*, 2010;20:553-558.
5. Ikeda K, Baba T, Noguchi H *et al.* Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod*, 2013;28:453-461.
6. Caanen MR, Schouten NE, Kuijper EAM *et al.* Effects of long-term exogenous testosterone administration on ovarian morphology, determined by transvaginal (3D) ultrasound in female-to-male transsexuals. *Hum Reprod*, 2017;32:1457-1464.
7. Dewailly D, Pigny P, Soudan B *et al.* Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:4399-4405.
8. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N *et al.* Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*, 2011;26:1768-1774.
9. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS *et al.* Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;11:CD009749.
10. Liu Y, Hu L, Fan L *et al.* Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2018;34:178-183.
11. Narkwichean A, Maalouf W, Baumgarten M *et al.* Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): a proof of principle double-blinded randomized placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;218:39-48.
12. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J *et al.* British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Hum Fertil (Camb)*, 2015;18:2-15.
13. Forman EJ, Franasiak JM, Scott RT Jr. Elevated progesterone levels in women on DHEA supplementation likely represent assay interference. *J Assist Reprod Genet*, 2015;32:661.
14. Davison SL, Bell R, Donath S *et al.* Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3847-3853.
15. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE *et al.* Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;1:CD011066.

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

Sénologie

Nouveautés dans les hormonothérapies des cancers du sein

RÉSUMÉ : L'hormonothérapie, plus vieux traitement médical des cancers du sein RH+, est en pleine évolution. Des études récentes ont relancé l'intérêt de l'hormonothérapie de longue durée (10 ans) pour certaines patientes à plus haut risque de rechute.
De même, la place de la suppression ovarienne chez les patientes non ménopausées est à discuter, notamment chez les femmes jeunes avec une tumeur à haut risque de rechute et qui restent réglées après une chimiothérapie.
En situation métastatique, l'hormonothérapie associée aux anti-CDK4/6 a permis une nette amélioration du temps sans progression en retardant le moment de la chimiothérapie. L'efficacité de ces associations a permis que des essais débutent en situation adjuvante et néo-adjuvante.
Des études sont en cours sur les mécanismes de résistance à l'hormonothérapie, notamment sur les mutations du gène du récepteur des estrogènes *ESR1*.

M. ESPIÉ, O. NGUYEN, G. DOUCHET
Sénopôle Saint-Louis, PARIS.

Les principales nouveautés en hormonothérapie des cancers du sein concernent la durée de l'hormonothérapie, la place de la suppression ovarienne et, en situation métastatique, l'utilisation conjointe des inhibiteurs de CDK4/6

Durée de l'hormonothérapie

Une donnée importante concernant les tumeurs hormonosensibles est leur capacité à rechuter au fil du temps, parfois plus de 20 ans après le diagnostic initial. Plus de la moitié des rechutes ainsi que les 2/3 des décès surviennent au-delà de 5 ans [1].

Une méta-analyse de 88 essais regroupant 62 923 patientes avec une tumeur RH+, sans rechute à l'issue de 5 ans d'hormonothérapie, a mis en évidence que les rechutes se poursuivent linéairement dans les 20 ans qui suivent, corrélées au stade TNM. Pour une tumeur classée T1 N0, on note 13 % de rechute à 20 ans et 26 % pour une tumeur T2 N1 à 3 [2]. Il est donc nécessaire de tenter d'améliorer ces résultats.

1. Tamoxifène : 10 ans ?

Une des premières pistes a été d'augmenter la durée de prise du tamoxifène. La durée de 5 ans de traitement est la durée habituelle de prescription. Dès la fin des années 1990, des essais ont été menés pour augmenter cette durée de traitement mais les résultats des études étaient discordants, avec même parfois un effet délétère à la prolongation du tamoxifène [3]. Il a fallu attendre 2013, avec la publication notamment de l'essai ATLAS qui comparait 5 à 10 ans de tamoxifène chez 6 846 patientes avec une tumeur RH+, pour mettre en évidence un bénéfice en survie sans rechute de 3,7 % en valeur absolue et de 2,8 % en survie globale (p = 0,01) qui ne s'observe qu'au-delà des 10 ans de traitement [4].

NOUVEAU

VAGINOSE BACTÉRIENNE

Vablys®

Chlorure de déqualinium 10 mg

Traitement anti-infectieux vaginal non antibiotique à ACTION LOCALE

Vablys® est indiqué dans le traitement de la vaginose bactérienne.
Il convient de consulter les recommandations officielles sur le bon usage des agents antibactériens.

VAB-567/2019-04-01 - 19/01/66565203/PM/004

L'ensemble des informations produit est disponible à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

GEDEON RICHTER

Sénologie

Une méta-analyse des 5 études portant sur le même sujet n'a cependant pas mis en évidence de bénéfice significatif (OR = 0,89 ; IC 95 % : 0,76-1,05) sauf chez les patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire (OR = 0,76 ; 0,63-0,92). Au vu de cette méta-analyse, il semble donc logique de proposer aux patientes N+ 10 ans de tamoxifène. On note cependant un excès de cancer de l'endomètre (RR = 2,06 ; 1,65-2,58) [5].

2. Inhibiteurs de l'aromatase

Chez les patientes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase se sont imposés à la place du tamoxifène. Une méta-analyse publiée en 2015 a confirmé qu'il existait un gain à 10 ans en termes de réduction des rechutes de 3,6 % en valeur absolue et du risque de décès par cancer du sein de 2,1 % [6]. Ce bénéfice est réel mais modeste et il faut noter que l'actualisation de l'essai BIG 1-98, qui comparait le létrozole au tamoxifène, ne retrouve plus de bénéfice statistiquement significatif à 12,6 ans de recul. Cela illustre bien qu'il n'est pas criminel de revenir au tamoxifène si les patientes ne supportent pas les inhibiteurs de l'aromatase [7].

Fait-on mieux lorsqu'on propose des traitements par inhibiteurs de l'aromatase pendant plus de 5 ans ou par tamoxifène 5 ans suivi d'inhibiteurs de l'aromatase ? Plusieurs essais ont tenté de répondre à la question.

>>> L'essai MA 17 comparait 4 à 6 ans de tamoxifène suivi ou non par 5 ans de létrozole. Il a été mis en évidence dans cet essai un gain de survie en faveur du traitement prolongé pour les malades N+ (p = 0,04) uniquement.

>>> Une méta-analyse des essais similaires effectués sur le sujet avait conclu à un gain en valeur absolue de 2,9 % en réduction de survenue d'événements mais sans bénéfice significatif en survie (p = 0,11) [8]. En fait, le bénéfice observé est surtout une réduction de la survenue d'une rechute locale ou d'un cancer du sein controlatéral sans bénéfice en amélioration de la survie [9]. Il faut noter parallèlement une majoration des douleurs osseuses, des fractures et de l'ostéoporose.

Études	Survie sans rechute (SSR)	Survie globale (SG)
DATA : après 2 ou 3 ans de tamoxifène, anastrozole 6 ans *versus* 3 ans	HR = 0,79 (0,62-1,02)	**HR = 0,91 (0,65-1,29)**
IDEAL : après 5 ans d'hormonothérapie, létrozole 2,5 ans *versus* 5 ans	HR = 0,92 (0,74-1,16)	**HR = 1,04 (0,78-1,38)**
NSABP B42 : après 5 ans d'hormonothérapie, létrozole 5 ans *versus* placebo	HR = 0,85 (0,73-0,999) NS	**HR = 1,15 (0,92-1,44)**

Tableau I.

>>> Récemment, plusieurs essais ont été rapportés sur ces hormonothérapies prolongées qui vont tous dans le même sens : pas de gain de survie mais diminution du risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral (***tableau I***).

>>> Fin 2018, au congrès de San Antonio, une méta-analyse des effets de la prolongation du traitement adjuvant par inhibiteurs de l'aromatase au-delà de 5 ans sur la récidive et la mortalité par cancer du sein a été présentée à partir de données individuelles issues de 12 essais randomisés incluant 29 912 femmes. Il n'a pas été mis en évidence de réduction significative de la mortalité spécifique par cancer du sein avec à 5 ans un bénéfice de 0,3 % [10]. Il existe en revanche un bénéfice en réduction du risque de rechute qui est plus marqué lorsque les patientes ont été traitées initialement par du tamoxifène. On note une majoration de 25 % du risque de fracture osseuse en cas de prolongation de l'hormonothérapie.

Il n'y a donc pas de consensus pour proposer de poursuivre les inhibiteurs de l'aromatase au-delà de 5 à 7 ans.

3. Qui nécessite un traitement prolongé ?

Comme nous l'avons dit, il semble logique d'en discuter pour les patientes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire. Certains le proposent pour les tumeurs volumineuses, en cas de tumeurs luminales B avec un Ki67 élevé. C'est dans cette situation que les signatures génomiques pourraient également apporter des informations utiles. Le test EndoPredict a pu mettre en évidence que, dans les études ABCSG 6 et 8, chez des patientes traitées par 5 ans d'hormonothérapie, celles dont la tumeur était EPclin "*low*" avaient un taux de survie sans métastases de 98,3 % *versus* 87,69 % pour les autres. Ce groupe EPclin "*low*" ne semblant donc pas nécessiter d'hormonothérapie prolongée [11], les données à 10 ans de recul confirment ces résultats [12]. Il en est de même pour le test PAM50 dans une étude danoise [13].

Place de la suppression ovarienne (castration)

La castration chirurgicale ou par radiothérapie était le plus vieux traitement adjuvant du cancer du sein mais il a été abandonné en l'absence de bénéfice démontré. C'est la découverte des récepteurs hormonaux et des analogues LHRH qui a relancé cette proposition thérapeutique.

Les publications initiales n'étaient pas convaincantes. La méta-analyse publiée en 2007 ne montrait pas de bénéfice à l'emploi des analogues LHRH utilisés seuls, leur ajout au tamoxifène n'apportait pas de bénéfice, il en allait de même lorsqu'on les ajoutait à la chimiothérapie [14]. Les essais ultérieurs ne montraient toujours pas de bénéfice à l'ajout des analogues au tamoxifène chez des patientes préménopausées [15, 16]. Ce sont les essais SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) et TEXT (*Tamoxifen and EXemastane Trial*) qui ont relancé le débat.

L'essai TEXT comparait un traitement combinant de l'exémestane et des analogues LHRH à une association de tamoxifène et d'analogues LHRH. La chimiothérapie était optionnelle. L'essai SOFT comparait une association d'exémestane et d'analogues LHRH à du tamoxifène seul et à l'association tamoxifène + analogues LHRH. L'hormonothérapie a été administrée pour une durée de 5 ans et débutée de façon variable par rapport à la chimiothérapie sans que l'on sache qui était ménopausée ou pas. Des modifications des critères d'analyse ont été proposées en cours d'étude et, pour augmenter la puissance statistique, certains bras thérapeutiques des 2 études ont été regroupés.

Dans les publications de 2014 et de 2015 [17, 18], il n'y avait pas de bénéfice dans l'essai SOFT à l'ajout d'une suppression ovarienne au tamoxifène, que ce soit en réduction du risque de rechute ou en amélioration de la survie globale, sauf pour un sous-groupe de femmes jeunes (< 35 ans) à haut risque de rechute et qui avaient été traitées par chimiothérapie. Pour la comparaison exémestane + suppression ovarienne *versus* tamoxifène + suppression ovarienne, il n'y avait pas de bénéfice en survie globale (HR = 1,14 ; IC 95 % : 0,86-1,51). On notait par contre un gain en survie sans rechute en faveur de l'exémestane avec une rechute à 68 mois de 91,1 % *versus* 87,3 %. Une méta-analyse de ces 4 essais randomisés avait donc été effectuée qui ne retrouvait pas de bénéfice à l'ajout des analogues ni en survie sans progression, ni en survie globale [19].

Ces essais ont été actualisés en 2018. En comparant l'ajout de la suppression ovarienne au tamoxifène par rapport au tamoxifène seul, il existe un bénéfice en survie sans événement : 83,2 % *versus* 78,9 % en faveur de la suppression ovarienne mais pas en survie sans rechute à distance (HR = 0,88 ; 0,66-1,13). On note cependant un gain en survie toutes causes confondues (93,3 % *versus* 91,5 %) [20].

Lorsqu'on compare cette fois le bras exémestane + suppression ovarienne au tamoxifène seul, il existe un gain en faveur de l'exémestane associé à la suppression ovarienne en termes de survie sans événement, de survie sans rechute à distance mais pas en survie globale : 92,1 % *versus* 91,5 % (HR = 0,85 ; IC : 0,62-1,15). Curieusement, si on s'intéresse à la survie globale à 8 ans, on note un gain à l'association tamoxifène + suppression ovarienne par rapport au tamoxifène seul (93,3 % *versus* 91,5 % ; p = 0,01) mais pas entre le bras exémestane + suppression ovarienne par rapport au tamoxifène seul (92,1 % *versus* 91,5 %).

Il faut noter que les bras avec suppression ovarienne s'accompagnent d'effets indésirables plus marqués : 50 % de dépression (dont 4 % importantes), bouffées de chaleur, insomnie, hypertension artérielle (HTA), ostéoporose (13,4 % sous exémestane *versus* 6,4 % sous tamoxifène), arthralgies, fractures, sécheresse vaginale, dyspareunie et diminution de la libido. On a noté 15 % d'arrêt de la suppression ovarienne à 2 ans et 22 % à 4 ans. Il convient donc de bien peser les indications de l'ajout de ces suppressions ovariennes et de les proposer pour l'essentiel aux femmes jeunes les plus à risque de rechuter.

Il semble donc possible de continuer à proposer le tamoxifène seul pendant 5 ans avant la ménopause aux patientes dont la tumeur est de type luminal A (RE +++, RP +++, HER2 négatif, Ki67 < 15 %), sans envahissement ganglionnaire et de moins de 5 cm (< T3). Après la ménopause, il est licite de le proposer en cas de mauvaise tolérance aux inhibiteurs de l'aromatase (mieux vaut 5 ans de tamoxifène que pas d'hormonothérapie du tout) et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic.

Nouveautés en situation métastatique

La médiane de survie des cancers RH+ en situation métastatique s'améliore et atteint les 5 ans. Le traitement de référence est l'hormonothérapie que l'on va utiliser de manière séquentielle tant qu'elle est efficace et que la maladie n'est pas rapidement évolutive, cas pour lequel on choisira alors la chimiothérapie. Cependant, ces cancers du sein deviennent hormonorésistants et les traitements actuels tentent de contourner ces mécanismes de résistance.

1. Mutations du récepteur des estrogènes

La mutation la mieux connue est la mutation *ESR1* [21, 22]. Spontanément, cette mutation est très rare et n'est retrouvée que dans 0 à 2 % des cas. En revanche, chez les patientes traitées notamment par les inhibiteurs de l'aromatase, ces mutations vont être induites et plus fréquentes, de l'ordre de 11 à 39 % [23]. Il est possible de rechercher cette mutation sur la tumeur mais également dans le sang au niveau de l'ADN circulant (biopsie liquide). Il a été mis en évidence que le fulvestrant restait actif, y compris en cas de mutation *ESR1* [24]. Les patientes présentant une mutation *ESR1* auraient cependant un plus mauvais pronostic.

2. Évérolimus

Les cancers du sein RH+ deviennent en cours de traitement résistants à l'hormonothérapie. Certaines voies de prolifé-

Sénologie

POINTS **FORTS**

- Ce sont les patientes avec un cancer du sein N + qui bénéficient le plus des hormonothérapies prolongées.
- Pour les cancers RH +, les métastases apparaissent au fil du temps et se poursuivent dans les 20 ans qui suivent le diagnostic initial.
- Après la ménopause, les inhibiteurs de l'aromatase réduisent le risque de décès de 2,1 % par rapport au tamoxifène.
- Les signatures génomiques nous aideront peut-être pour déterminer qui nécessite ou pas une hormonothérapie prolongée.
- La suppression ovarienne doit être discutée en cas de mauvais pronostic, notamment chez les femmes jeunes qui restent réglées après une chimiothérapie.
- Les inhibiteurs des protéines kinases dépendantes des cyclines CD4/6 associés à l'hormonothérapie augmentent la survie sans progression des patientes par rapport à l'hormonothérapie seule.

tion permettent aux cellules cancéreuses d'échapper aux traitements. C'est le cas de la voie PI3K/AKT/mTOR qui est impliquée dans ces mécanismes de résistance. Il a été développé des inhibiteurs de mTOR et notamment l'évérolimus. Son efficacité a été démontrée dans les études BOLERO. BOLERO 2, en particulier, a randomisé l'exémestane ± l'évérolimus chez 724 patientes ménopausées métastasées qui avaient progressé sous un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et a mis en évidence un bénéfice en faveur de l'évérolimus en termes de survie sans progression (HR = 0,44 ; 0,36-0,53). Le bénéfice en valeur absolue est modeste, de l'ordre de 4 mois, mais cette étude a démontré qu'il était possible de "reverser" l'hormonorésistance [25].

D'autres inhibiteurs de cette voie (inhibiteurs de PI3K, inhibiteurs d'AKT) sont en cours d'étude.

3. Anti-CDK4/6

Les inhibiteurs des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK 1 à 9) représentent une nouvelle stratégie importante dans le traitement des cancers du sein. Ces CDK s'associent à une ou plusieurs cyclines spécifiques afin de contrôler un point de transition (*checkpoint*) du cycle cellulaire. Une surexpression de la cycline D1 a été mise en évidence dans le cancer du sein. En inhibant la liaison CDK4/cycline D1 ou CDK6/cycline D1, le passage du cycle cellulaire de G1 à S est bloqué. Ces inhibiteurs de CDK4/6 ont montré une activité surtout dans les cellules exprimant les récepteurs hormonaux.

Trois inhibiteurs sont actuellement commercialisés ou en cours de commercialisation en situation métastatique : le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib. Ils ont été étudiés en association avec une hormonothérapie *versus* un placebo entre autres en première ligne métastatique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible. Il a ainsi été démontré un gain significatif en survie sans progression de 24,8 mois *versus* 14,5 mois en faveur de l'ajout du palbociclib au létrozole [26], de même en associant le ribociclib au létrozole (25,3 mois *versus* 16 mois) [27] ainsi qu'avec l'abémaciclib (28,18 mois *versus* 14,76 mois) [28]. Le recul est probablement trop court pour mettre en évidence un gain en survie globale.

La principale différence entre ces 3 molécules se situe au niveau des modalités d'administration (une gélule 3 semaines sur 4 pour le palbociclib et le ribociclib mais en continu, matin et soir, pour l'abémaciclib) et au niveau des effets indésirables (leuconeutropénie et anémie pour le palbociclib et le ribociclib et en sus diarrhée pour l'abémaciclib) (***tableau II***).

Les essais en situation adjuvante ont débuté. À terme, pour les cancers RH+, les inhibiteurs de CDK4/6 pourraient remplacer la chimiothérapie. Il reste cependant un problème de coût : actuellement, un cycle de traitement est de l'ordre de 2 600 à 2 800 € par mois.

Conclusion

L'hormonothérapie des cancers du sein est un outil thérapeutique essentiel des cancers du sein RH+. La prise en charge se complexifie et doit s'adapter le plus possible aux facteurs pronostiques de chaque patiente. Aux facteurs pronostiques conventionnels (envahissement ganglionnaire, taille, grade et emboles) qui gardent toute leur valeur se sont ajoutées les classifications moléculaires qui prennent mieux en compte les parti-

Abémaciclib	Ribociclib	Palbociclib
Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie
Diarrhée	Leucopénie	Leucopénie
Leucopénie	Bilan hépatique	Infections
Anémie	Vomissement	Anémie

Tableau II : Inhibiteurs de CDK4/6, principales toxicités de grade 3 ou 4.

cularités génomiques en reflétant la voie des récepteurs hormonaux, les voies de la prolifération et l'aptitude à métastaser.

Si la tendance est à la désescalade thérapeutique pour la chirurgie et la chimiothérapie, voire pour la radiothérapie, en essayant de réduire les effets indésirables des traitements sans perdre en efficacité, il convient de ne pas sous-estimer les effets indésirables de l'hormonothérapie qui est, notamment chez les femmes jeunes, mal tolérée et mal vécue, représentant une double atteinte à la féminité et expliquant la relative mauvaise observance avec environ 30 % de non-prise de nos traitements. Il faut donc expliquer, convaincre, en gardant à l'esprit que le mieux est parfois l'ennemi du bien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2005;365:1687-1717.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J *et al*. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*, 2017;377:1836-1846.
3. Fisher B, Dignam J, Bryant J *et al*. 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;93:684-690.
4. Davies C, Pan H, Godwin J *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 Lond Engl*, 2013;381:805-816.
5. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ *et al*. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PloS One*, 2014;9:e88238.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors *versus* tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:1341-1352.
7. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M *et al*. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*, 2019;37:105-114.
8. Goss PE, Qi S, Hu H. Comparing the effects of atamestane, toremifene and tamoxifen alone and in combination, on bone, serum lipids and uterus in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009;113:233-240.
9. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI *et al*. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*, 2016;375:209-219.
10. Gray R and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Abstract GS3-03. SABCS18.
11. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R *et al*. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*, 2013;109:2959-2964.
12. Filipits M, Dubsky P, Rudas M *et al*. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. *Cancer Res*, 2019;79:P4-08-05.
13. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO *et al*. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2018;36:735-740.
14. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L *et al*. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet Lond Engl*, 2007;369:1711-1723.
15. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F *et al*. Phase III comparison of tamoxifen *versus* tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014;32:3948-3958.
16. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H *et al*. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen *versus* anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*, 2015;26:313-320.
17. Pagani O, Regan MM, Walley BA *et al*. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2014;371:107-118.
18. Francis PA, Regan MM, Fleming GF *et al*. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2015;372:436-446.
19. Yan S, Li K, Jiao X *et al*. Tamoxifen with ovarian function suppression *versus* tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *OncoTargets Ther*, 2015;8:1433-1441.
20. Francis PA, Pagani O, Fleming GF *et al*. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018;379:122-137.
21. Jordan VC, Curpan R, Maximov PY. Estrogen receptor mutations found in breast cancer metastases integrated with the molecular pharmacology of selective ER modulators. *J Natl Cancer Inst*, 2015;107:djv075.
22. Toy W, Shen Y, Won H *et al*. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*, 2013;45:1439-1445.
23. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I *et al*. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*, 2015;15:261-275.
24. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L *et al*. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2016;34:2961-2968.
25. Baselga J, Campone M, Piccart M *et al*. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced

Sénologie

breast cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:520-529.

26. Finn RS, Martin M, Rugo HS *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016;375:1925-1936.
27. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole *versus* placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 2018;29:1541-1547.
28. Johnston S, Martin M, Di Leo A *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 2019;5:5.

Les auteurs ont déclaré avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Novartis, Pfizer, Myriad Genetics.

réalités
en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

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

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

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

Signature :

Ménopause

THM : dernières études et nouvelles recommandations internationales

RÉSUMÉ : Après le "tsunami" WHI, après plus de 15 ans de "non-dits", les experts commencent à sortir de leur silence et admettre que cette étude n'était pas aussi fiable que ce que l'on avait fait croire. Les parutions successives et les dernières recommandations des sociétés savantes internationales devraient permettre, enfin, en 2019, une meilleure prise en charge des femmes à la ménopause. Mais il sera certainement difficile de réussir à effacer les méfaits véhiculés par les médias concernant le traitement hormonal de la ménopause.

Durant les 10 dernières années, plusieurs études se sont intéressées à tous les domaines touchés par le vieillissement : symptômes climatériques, prévention des maladies cardiovasculaires, osseuses, syndrome uro-génital de la ménopause, prévention du cancer du sein. Leurs résultats ont permis aux différentes sociétés savantes internationales de publier ces dernières années plusieurs recommandations à ce sujet.

L. MARIÉ-SCEMAMA
Cabinet de Gynécologie, BOULOGNE.

Une génération de femmes a été privée de prise en charge au moment de la ménopause.

L'interprétation abusive de la WHI, une étude publiée aux États-Unis en 2002 [1], la campagne médiatique qui présageait celle que les gynécologues ont vu s'abattre sur eux par la suite ("pilule", Androcur, Essure et plus récemment tissus prothétiques) ont sonné le glas du traitement hormonal de la ménopause (THM). En 2002, près de 2 millions de femmes étaient traitées. Elles n'étaient plus que 500 000 en 2017 (source : Dr Alain Tamborini).

En 2019, le problème doit se poser différemment. L'espérance de vie des femmes en France n'a cessé d'augmenter en ce début du XXIe siècle : fin 2017, elle était de 85,4 ans. Mais encore faut-il que ces années vaillent la peine d'être vécues ! Tous, en France et dans le monde, insistent sur la nécessité de favoriser la qualité de vie pendant cette période et cela passe par la prise en charge de ces femmes, non pas tant sur un mode thérapeutique mais surtout sur un mode préventif. La question n'est donc plus "THM, pour ou contre ?" mais comment, grâce à la prévention, assurer une prise en charge globale de la femme autour de la cinquantaine.

Après les tumultueuses années qui ont suivi la parution de l'étude WHI aux États-Unis, après plus de 15 ans d'"errance", de contre-vérités relayées par les médias, l'avenir semble s'éclaircir. Depuis peu, des études internationales ont remis les choses au point. La France n'est pas en reste après la publication des études E3N [2], ESTHER [3], CECILE [4], toutes reconnues par les experts internationaux… mais contestées par la Haute Autorité de Santé (HAS) [5]. Nul n'est prophète en son pays !

La ménopause

La ménopause se définit comme l'arrêt des sécrétions ovariennes par épuisement du capital folliculaire survenant entre 45 et 55 ans. Le retentissement clinique de la carence estrogénique se

Ménopause

fera soit à court terme, soit à long terme. À court terme, l'arrêt des règles pourra survenir après une période d'irrégularités menstruelles pendant laquelle vont s'installer des troubles dits climatériques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, troubles de l'humeur).

L'hypoestrogénie est le "*primum movens*" d'une atrophie du système urogénital responsable d'un syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), associant une sécheresse vulvovaginale et des troubles sexuels (dyspareunie, baisse de la libido). L'atrophie cutanée (rides, sécheresse de la peau) est également souvent présente.

Quelques années plus tard, cette hypoestrogénie va être responsable de troubles à long terme, plus graves, à l'origine de maladies cardiovasculaires (MCV) ou osseuses (ostéoporose).

Les manifestations vasomotrices, notamment les bouffées de chaleur, sont considérées comme des marqueurs importants de la santé des femmes à la ménopause. 70 à 80 % des femmes en souffrent (Europe et Amérique du Nord). Ces troubles disparaissent le plus souvent spontanément en 2 ou 3 ans, mais 30 % s'en plaignent plus de 5 ans et 15 % plus de 15-20 ans. Pour l'étude SWAN (*Study Of Women's Health Across The Nation*) [6], leur durée est en moyenne de 7,4 ans.

On commence à leur reconnaître un rôle de marqueur du risque cardiovasculaire, du risque osseux [7] et du risque du diabète de type 2.

La femme, les maladies cardiovasculaires et le THM

Les maladies cardiovasculaires représentent un enjeu de santé publique majeur chez la femme. On ne le sait pas encore assez. En France, 1 femme sur 3 va mourir d'une maladie cardiovasculaire, 7 fois plus que d'un cancer du sein. La progression des accidents coronaires aigus est inquiétante. L'INVS a montré qu'entre 2002 et 2008 les infarctus du myocarde ont augmenté de 17,9 % chez la femme entre 45 et 54 ans alors qu'ils ont diminué de 8,2 % chez les hommes de la même tranche d'âge. Les facteurs environnementaux en seraient les responsables, notamment le tabac et l'obésité.

Une publication très récente des conclusions de l'étude SWAN [8] a montré l'intérêt d'un mode de vie sain (pas de tabac, activité physique, régime alimentaire adapté) pour prévenir l'athérosclérose. Le rôle du gynécologue et ses rapports avec le cardiologue sont essentiels. Souvent seul médecin consulté par les patientes pendant cette période, son **rôle d'alerte est primordial**. En cas de facteurs de risque, des conseils hygiéno-diététiques doivent être prodigués, mais plus encore il faudra convaincre et enseigner les signes d'alerte.

La prise en charge d'une femme par le Samu en cas d'accident vasculaire est de plus de 20 minutes par rapport à un homme. Déni de la possibilité d'un accident coronaire souvent inaugural ? Même si la douleur thoracique demeure le signe le plus fréquent, elle peut être fruste voire inexistante, de topographie inhabituelle, parfois remplacée par des malaises, une fatigue, un essoufflement, des signes digestifs, une anxiété. Il faut alors à tout prix éviter la perte de chance.

Quelle est la place du THM ?

Les publications avant WHI parlaient d'un rôle préventif des estrogènes sur le cœur. Des études comme la *Nurse Study* [9], les publications de Clarkson [10] allaient dans ce sens. Selon Clarkson, les estrogènes sont bénéfiques avant la formation de la plaque d'athérome. Ensuite, ils seraient délétères en favorisant la fragmentation et la migration de celle-ci. Après 2002, certains, dont les investigateurs de la WHI [11] eux-mêmes, ont émis des doutes sur l'échantillon de femmes incluses dans l'étude (moyenne d'âge, poids, atteintes de diverses pathologies : diabète, HTA…).

Petit à petit, de nouvelles publications ont vu le jour, la notion de "**fenêtre d'intervention**" (***fig. 1***) [12] a été émise par de nombreux auteurs américains et européens.

Deux groupes de patientes sont à considérer : celles qui sont ménopausées depuis moins ou depuis plus de 10 ans. Chez les premières, le THM sera bénéfique, chez les autres, il sera délétère.

Le THM va améliorer la qualité de vie des femmes. C'est le traitement le plus

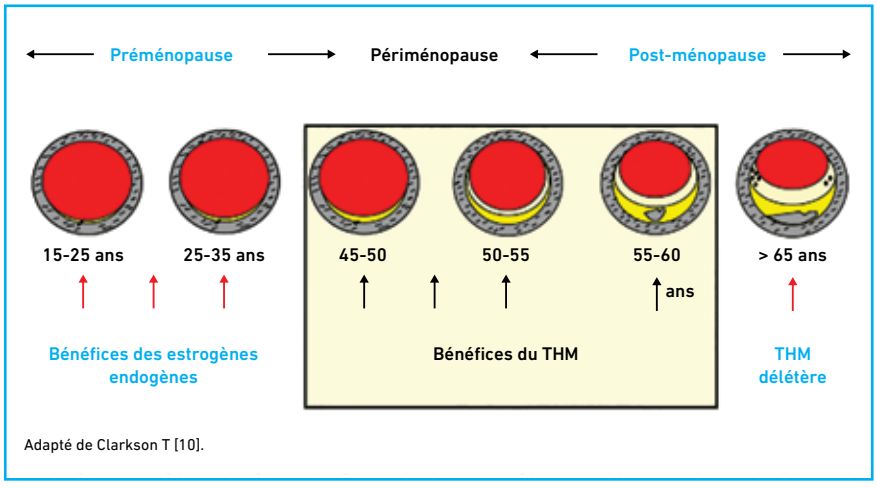
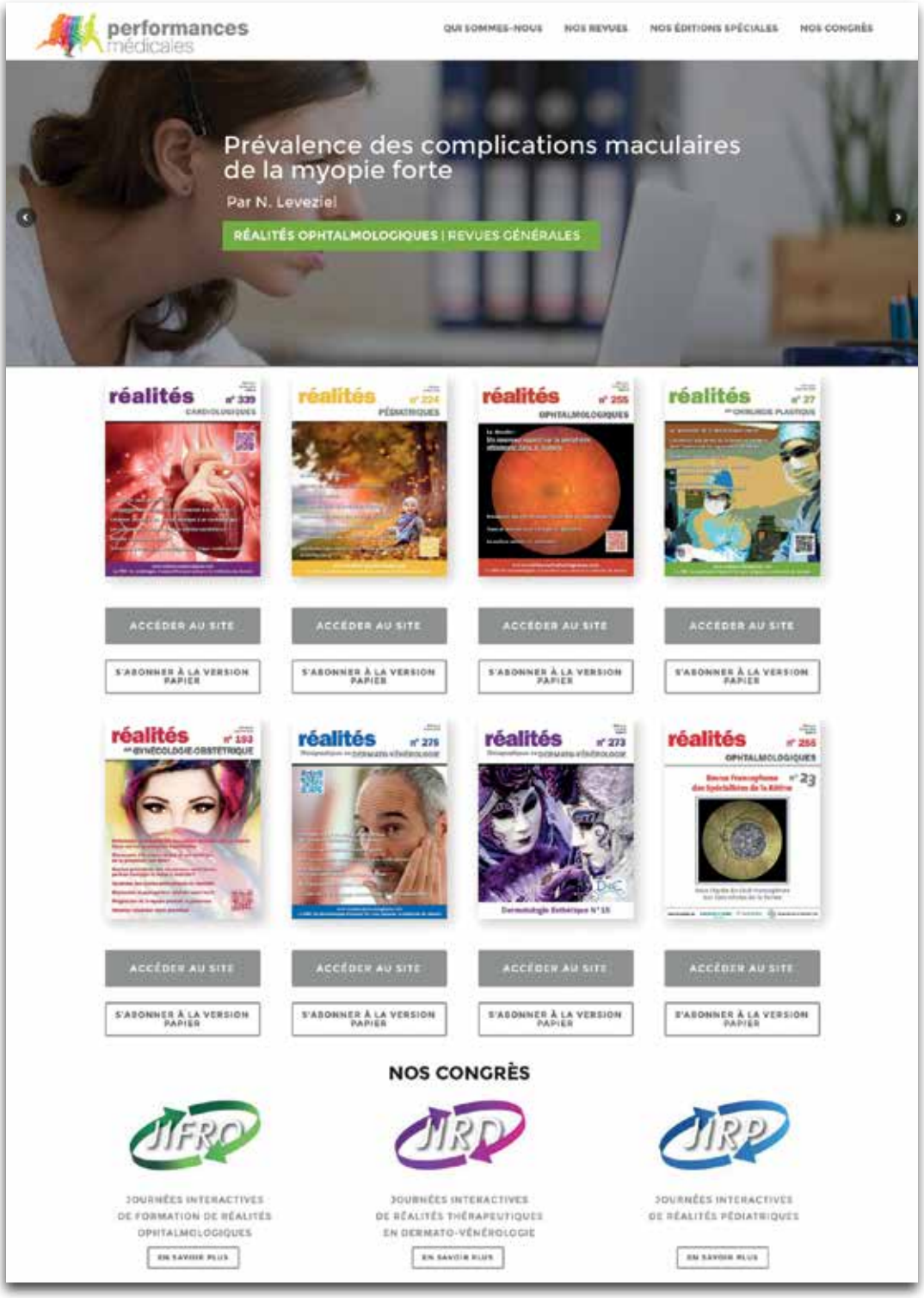


Fig. 1 : THM : fenêtre d'intervention avant 60 ans. Action sur la plaque d'athérome.

Le nouveau portail de Performances Médicales

|www.performances-medicales.com|



Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription.

Ménopause

efficace sur le syndrome climatérique, notamment sur les bouffées de chaleur et les troubles de l'humeur. Il joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose et du cancer colorectal et n'a pas d'effets cardiovasculaires néfastes. Il serait, en début de ménopause, protecteur de la formation de la plaque d'athérome mais la HAS n'autorise pas sa prescription dans un objectif de prévention cardiovasculaire.

L'étude ESTHER [13] a montré que la voie d'administration des estrogènes est importante à considérer s'agissant des risques thromboemboliques veineux. La voie transdermique serait en rapport avec un moindre risque. Comme pour le sein, les progestatifs associés peuvent avoir un rôle potentiellement néfaste, hormis la progestérone naturelle et la dydrogestérone. Là encore, la concertation entre gynécologues et cardiologues est très importante et permettra, dans le respect des contre-indications, de prendre en charge ces patientes pour leur assurer une qualité de vie adéquate.

Dans le domaine cardiovasculaire d'autres études (dont toujours l'étude SWAN) se sont intéressées à la relation entre bouffées de chaleur et risque cardiovasculaire. Thurston [6] estime que ces bouffées de chaleur sont un marqueur du risque cardiovasculaire, notamment si celles-ci démarrent en périménopause et qu'elles se prolongent dans le temps. L'étude WISE [8] a d'ailleurs montré une relation entre troubles vasomoteurs précoces et augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Os et THM

La carence estrogénique liée à la ménopause est un facteur d'accélération de la perte osseuse. La mise sur le marché du denosumab avait donné lieu à des publications concernant la physiopathologie de l'ostéoporose.

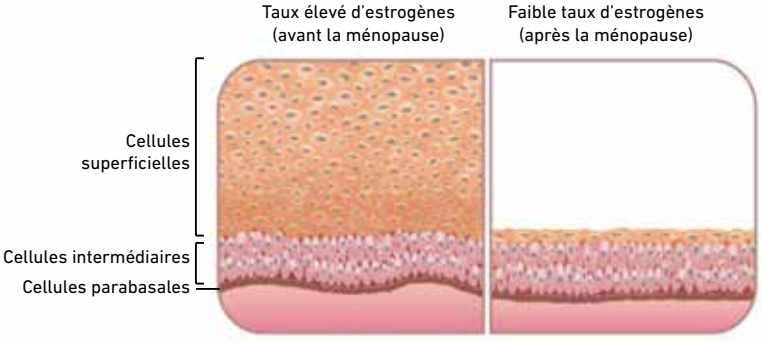
Le rôle du RANK-ligand, médiateur de la formation de la fonction et de la survie des ostéoclastes et de l'ostéoprotégérine (OPG), protéine bloquant ce RANK-ligand, a ainsi été étudié dès 1995.

Les estrogènes ont une action OPG-*like* [14]. Comme pour le système cardiovasculaire, des bouffées de chaleur très importantes seraient un marqueur du risque osseux [7].

Syndrome génito-urinaire

Depuis la publication de Portman en 2014, on ne parle plus d'atrophie vulvovaginale (VVA). La nouvelle dénomination tient compte à la fois des effets de l'hypoestrogénie sur la vulve et le vagin mais aussi sur le système urinaire bas (***fig. 2***). Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) a également une composante sexologique : action sur la libido, diminution de la lubrification et dyspareunie [15]. 63 % des femmes ménopausées seraient atteintes mais très peu osent en parler (***fig. 3***).

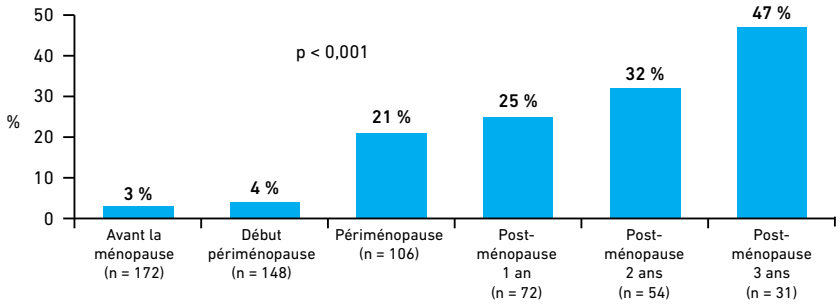
L'étude REVIVE [16], publiée en 2015, a beaucoup insisté sur le fait que ce syndrome est sous-diagnostiqué malgré une altération de la qualité de vie évidente. Les troubles, contrairement



Reiter S. Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy. *Int J Gen Med*, 2013;6:153-158.

Fig. 2 : Syndrome génito-urinaire de la ménopause.

Dans une étude de suivi longitudinal de 438 femmes âgées de 45 à 55 ans, Dennestein[1] montre que le % de femmes souffrant de **sécheresse vaginale** augmente progressivement avec le temps et **près de 1 femme sur 2 après 3 ans de ménopause serait touchée**.



Symptômes : – d'installation plus progressive que les bouffées de chaleur
– qui augmentent avec le temps
– **qui ne disparaissent pas dans le temps**

[1]Dennerstein L *et al. Obstet Gynecol.* 2000;96:351-358.

Fig. 3 : Sécheresse vaginale : le pourcentage de femmes touchées augmente avec le temps.

aux bouffées de chaleur, ne vont pas aller en s'améliorant avec l'âge. Et pourtant, de nombreuses options thérapeutiques existent, la plupart sont disponibles en France, d'autres le seront bientôt.

1. Traitements hormonaux

Il s'agit du THM, des estrogènes locaux, voire, à l'avenir, des ovules de DHEA (déhydroépiandrostérone) ou SERM (ospemifène).

La Cochrane 2006 a intégré plus de 4 000 femmes par le biais de 19 études [17]. Différentes préparations estrogéniques locales (ovules, crèmes, pessaires ou anneaux) ont été comparées. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité de ces produits sur les signes d'atrophie vulvovaginale. La comparaison avec des femmes traitées soit par placebo, soit par des produits non hormonaux hydratants ou lubrifiants est significativement en faveur des estrogènes locaux. Sur l'atrophie vulvovaginale, les estrogènes locaux agissent mieux que le THM systémique. L'estriol par voie vaginale préviendrait les infections urinaires récurrentes, vraisemblablement en modifiant la flore vaginale.

2. Traitements non hormonaux

Lubrifiants et hydratants vaginaux devraient être considérés comme le traitement de première intention pour la North American Menopausal Society (NAMS 2017) [18]. L'acide hyaluronique entre dans la composition de la majorité d'entre eux. Ils sont en vente libre en pharmacie ou parapharmacie sous forme de gels, crèmes, ovules. Dans les cas de sécheresse très importante (post-cancer hormonodépendant), des formes injectables existent.

De nouveaux modes de traitement sont en cours d'évaluation : laser, LEDS, voire mini-LEDS.

3. Les produits à venir

- ***DHEA ou prastérone, précurseur des androgènes et des estrogènes***

Sous forme d'ovules, ils seraient efficaces sur les signes d'atrophie urogénitale, voire sur les troubles sexuels [19].

- ***Ospemifène***

L'ospemifène est un agoniste-antagoniste des récepteurs aux estrogènes.

- ***Triphényléthylène, analogue du tamoxifène***

C'est un SERM (*Selective estrogen receptor modulator*) sans effet sur l'endomètre. Il a une affinité importante pour l'épithélium vaginal. Il a été autorisé par l'Agence européenne du médicament dans l'indication des troubles liés à l'atrophie vulvogénitale, même en cas de contre-indication aux estrogènes. Il est administré par voie orale [20-21].

THM et cancer du sein

C'est un chapitre pour le moins épineux ! Il nous faut le placer dans le contexte des recommandations de la HAS (2014) : "*La prescription d'un THM est autorisée si les symptômes climatériques sont gênants au point d'altérer la qualité de vie, ils doivent être réévalués au moins chaque année.*"

L'âge est le premier facteur de risque du cancer du sein. Le THM n'est pas la seule cause possible : le surpoids, l'alcool, la vie sédentaire jouent un rôle important dans sa genèse. Les études principales (WHI, E3N) ont montré qu'il y a un effet "type de traitement" et un effet "durée".

Les résultats de toutes ces publications doivent être pondérés en fonction des molécules utilisées, des voies d'administration, des doses et des schémas thérapeutiques.

Donc, si la patiente est symptomatique et qu'elle a "tout essayé", ses symptômes doivent être pris au sérieux, les bouffées de chaleur devant être considérées comme un marqueur du risque cardiovasculaire, osseux, voire de diabète de type 2. Le souci n'est pas de prescrire mais de surmonter les effets négatifs des campagnes médiatiques et des barrières psychologiques des patientes. Combien d'ordonnances finissent au fond d'un tiroir par peur des hormones !

Toutes les publications françaises (E3N, CECILE) et internationales dont la FINNISH STUDY [23], toutes les dernières recommandations (IMS [24], NICE [25], NAMS [18]) ont montré que le risque dépendait essentiellement du progestatif associé aux estrogènes. Le THM est promoteur et non initiateur. D'ailleurs, chez les femmes hystérectomisées, la prise d'estrogènes seuls n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

La consultation de ménopause est… chronophage ! Il faut expliquer, informer et convaincre. L'étude observationnelle E3N [2] menée pas l'équipe française de l'Inserm et ayant pour référence des adhérentes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN) a montré que, si l'utilisation des progestatifs de synthèse aboutit au même risque de survenue de cancer du sein que dans les études WHI, les patientes dont le THM associe 17β-estradiol et progestérone naturelle micronisée ou dydrogestérone ne voient pas leur risque augmenter. L'étude française CECILE [4] publiée en 2013 a conforté ces résultats.

Ainsi, l'utilisation de la progestérone naturelle ou de la dydrogestérone ne semble pas être responsable d'une augmentation du risque. Le traitement des femmes hystérectomisées par estrogènes seuls ne modifierait pas ce risque. L'étude finlandaise [23] a de plus montré que le risque de mortalité par cancer du sein est réduit chez les femmes prenant un THM.

Ménopause

POINTS **FORTS**

- Système cardiovasculaire et THM : notion de fenêtre d'intervention.
- Sein et hormones : rôle du progestatif.
- Facteurs de risque cardiovasculaire : toujours le tabac et le poids ! Et même les bouffées de chaleur ?
- Syndrome génito-urinaire de la ménopause : il faut savoir faire parler nos patientes. C'est un sujet tabou mais on peut de mieux en mieux le prendre en charge : hormones locales, lubrifiants, hydratants, probiotiques, voire laser.

Recommandations récentes

L'IMS en 2016 puis la NAMS en 2017, le NICE en 2017 [25], l'American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology [26] ont publié des recommandations tenant compte des dernières publications à ce sujet. Ces recommandations reprennent point par point les différents chapitres abordés ci-dessus. La HAS n'est toujours pas revenue sur celles faites en 2014. NAMS et IMS s'accordent pour recommander la prescription d'un traitement hormonal en cas de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne primitive. Il semblerait que le CNGOF en prépare pour 2020.

Toutes les sociétés savantes citées dépassent le cadre du syndrome climatérique pour s'intéresser au domaine cardiovasculaire, à l'os et au système génito-urinaire Le dernier congrès de l'IMS, qui s'est tenu en juin 2018 à Vancouver, a conforté toutes ces nouvelles données. Pour R. Langer, orateur à cette occasion, le THM trouve sa place pour les femmes ménopausées symptomatiques ou pour celles ayant des manifestations cliniques de déficience estrogénique si elles ne présentent pas de contre-indications à ce traitement hormonal.

Pendant 50 ans ont été publiés des études observationnelles et des essais cliniques montrant que les bénéfices de prescription de ces traitements étaient supérieurs aux risques à condition de les commencer le plus tôt possible au moment de la ménopause, en tout cas avant 10 ans d'apparition de celle-ci. Pour Langer, il n'y a aucune raison d'instituer des limites de durée si le traitement est bien toléré. C'est également l'avis de Davey : le THM devrait donc à l'avenir pouvoir être prescrit de façon effective et sans risque [27]. Cela pourrait diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, de l'ostéoporose sans augmentation des maladies veineuses thromboemboliques ou du cancer du sein. Manson vient de publier les résultats du suivi pendant 18 ans des patientes de la WHI : la mortalité de celles ayant pris un THM est inférieure à celle des patientes n'en ayant pas pris [28]. Nous pouvons dès lors espérer que, si les médias ne s'excitent pas sur des considérations sans fondement, la prise en charge de la population de femmes ménopausées ne pourra que s'améliorer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*, 2002;288:321-333.
2. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat,* 2008;107:103-111.
3. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G ; ESTHER Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
4. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A *et al.* Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*, 2013;8:e78016.
5. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause?
6. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA *et al.* Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*, 2011;18:352-358.
7. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA *et al.* Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:524-534.
8. Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL *et al.* Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the women's ischemia syndrome evaluation (WISE Study). *Menopause*, 2017;24:126-132.
9. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA *et al.* A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med*, 2000;133:933-941.
10. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med*, 2002;47:61-68.
11. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007;297:1465-1477.
12. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health*, 2006;15:35-44.
13. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*, 2018;21:341-345.
14. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003;423:337-342.

15. Portman DJ, Gas ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*, 2014;79:349-354.
16. Nappi RE, Particco M, Biglia N *et al.* Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*, 2016;19:188-197.
17. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane database Systematic Review*, 2006;4:CD001500.
18. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 2017;24:728-753.
19. Archer D. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015;145:139-143.
20. Portman D, Palacios S, Nappi RE *et al.* Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*, 2014;78:91-98.
21. Nappi R, Krychman ML. The American-European difference in vulvar and vaginal atrophy views: a lesson from the REVIVE Survey. *Climacteric*, 2016;19:252-255.
22. Beravl V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003;362:419-427.
23. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009;113:65-73.
24. Barber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016;19:109-150.
25. Nice (National Institute for health and Care Excellence). Published 12/11/2015
26. American Association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology position statement of menopause 2017 update. *Endocr Pract,* 2017;23 (No.7).
27. Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric*, 2018;21:454-461.
28. Manson JA, Aragaki AK, Rossouw JE *et al.* Menopause hormonal therapy and long-term all-cause mortality and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2017;318:927-938.

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

réalités *thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE & **réalités** *en* GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE EN DIRECT

WEB CONFÉRENCE

Le jeudi 20 juin 2019
de 20 h 45 à 22 h 00

Acné et contraception orale : regards croisés

Cette retransmission est accessible sur le site :
www.acne-contraception.com

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser **EN DIRECT** vos questions aux experts.

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de Bailleul LABORATOIRES

Endométriose

Prises en charge de l'infertilité dans le cadre d'une endométriose

RÉSUMÉ : L'endométriose est une maladie fréquente pouvant entraîner une infertilité. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser un bilan complet d'infertilité, dont les résultats (réserve ovarienne, état tubaire, bilan masculin) conditionnent la prise en charge, en tenant également compte de la symptomatologie douloureuse, du phénotype d'endométriose et des souhaits de la patiente.
La fécondation *in vitro* (FIV), avec ou sans injection intracytoplasmique de sperme (ICSI), est la technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) le plus souvent proposée. Il y a peu de place pour les inséminations intra-utérines (IIU).
Une prise en charge chirurgicale se justifie en cas de fortes douleurs ou encore d'hydrosalpinx.
Une préservation de la fertilité peut être discutée pour les patientes présentant des endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants. La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire est alors la technique de choix.

S. ESKENAZI[1], M. BOURDON[1,2], C. MAIGNIEN[1], P. SANTULLI[1,2], C. CHAPRON[1,2]
[1] Service de Gynécologie-obstétrique II et Médecine de la Reproduction, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre Hospitalo-Universitaire Cochin, PARIS.
[2] Unité "Développement, Reproduction et Cancer", Institut Cochin, Inserm U1016, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

Généralités

On distingue la définition histologique de l'endométriose de l'endométriose-maladie. Sur le plan histologique, l'endométriose correspond à la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. On parle d'endométriose-maladie lorsqu'il existe des symptômes liés à l'endométriose [1].

La prévalence des lésions histologiques d'endométriose est difficile à estimer en population générale car, en l'absence de symptôme, celles-ci ne sont pas recherchées. Concernant l'endométriose douloureuse, les prévalences rapportées varient de 2 à 74 % chez les patientes présentant des algies pelviennes chroniques [2]. Chez les femmes infertiles explorées chirurgicalement, une endométriose est retrouvée dans 30 % des cas, et dans 50 % s'il existe des dysménorrhées modérées à sévères associées [3].

On distingue 3 phénotypes principaux d'endométriose :

– l'endométriose superficielle correspond à la présence d'implants adhérant à la surface du péritoine ;
– l'endométriome est une lésion kystique de l'ovaire à paroi épaissie et à contenu hématique ;
– l'endométriose profonde, arbitrairement définie par une pénétration de la lésion d'au moins 5 mm sous le péritoine, ou encore par l'envahissement de la musculeuse d'un ou plusieurs organes (le plus souvent abdomino-pelviens).

Dans de rares cas, l'endométriose peut également atteindre des organes extra-abdominaux comme la plèvre ou le diaphragme. Il faut noter qu'il n'y a pas de lien entre l'étendue des lésions anatomiques et le retentissement clinique, notamment le retentissement sur la fertilité. Cependant, en cas de douleurs, il existe un lien entre la localisation des lésions et la symptomatologie douloureuse. Le diagnostic de l'endométriose repose sur un bon interrogatoire et la réalisation d'un bilan d'imagerie de qualité. L'échographie

pelvienne ou l'IRM pelvienne, réalisées et interprétées par des spécialistes, sont les examens de référence.

L'adénomyose correspond à une infiltration du tissu endométrial au sein du myomètre. Il s'agit là aussi d'une définition histologique et les symptômes sont inconstants. L'adénomyose peut entraîner des dysménorrhées, des dyspareunies et des ménométrorragies. Une association avec l'endométriose est fréquemment retrouvée mais la prévalence est variable selon les études et leur méthodologie (20 à 50 % environ) [4, 5].

Aspects physiopathologiques (*fig. 1*)

L'infertilité liée à l'endométriose semble être multifactorielle. Il existerait, d'une part, une composante inflammatoire au niveau de la cavité pelvienne et, d'autre part, une composante "mécanique" dépendant de la localisation des lésions. L'impact délétère de la chirurgie sera également abordé.

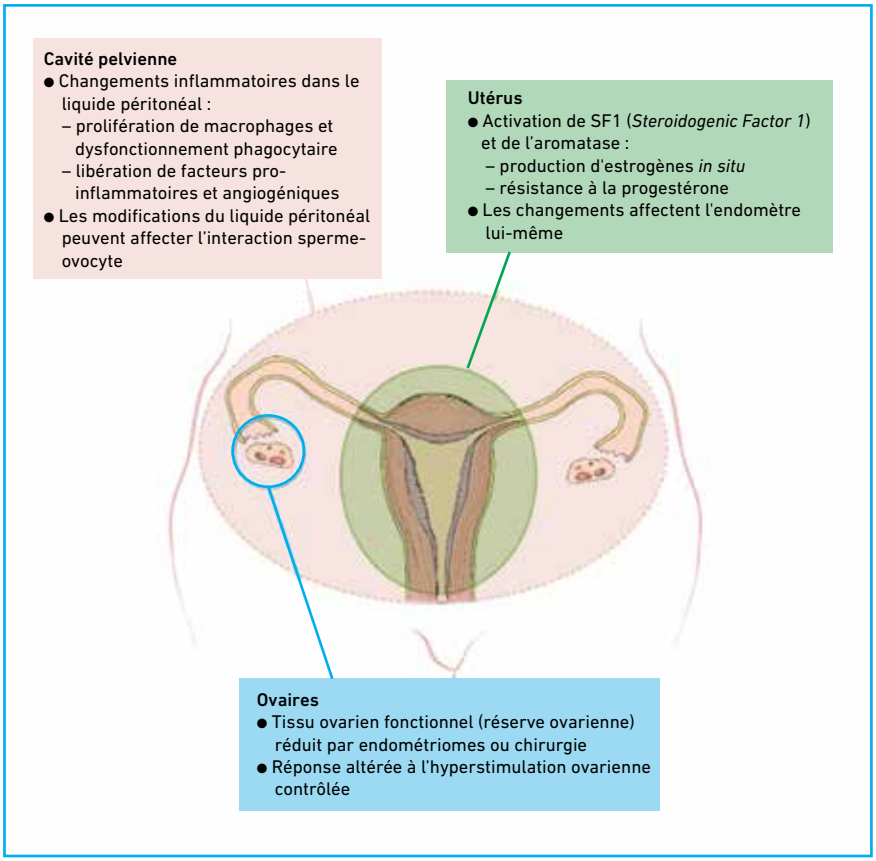


Fig. 1 : Conséquences physiopathologiques de l'endométriose sur la reproduction humaine. D'après [3].

1. Les atteintes inflammatoires

Des altérations du liquide péritonéal ont été décrites dans l'endométriose et pourraient perturber les différentes étapes de la fécondation. Des études suggèrent que la mobilité des spermatozoïdes pourrait être altérée par une action des macrophages, des interleukines 1 (IL1) et 6 (IL6), et *via* le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)α qui entraînerait des lésions de l'ADN spermatique. La capacitation du sperme pourrait également être empêchée par le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF), le TNFα et l'IL6. Des modifications du contact entre le spermatozoïde et la zone pellucide *via* le TNFα, l'IL1, le MIF et les cytokines RANTES (*Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted*) ont également été évoquées. Le stress oxydatif pourrait par ailleurs altérer la réaction acrosomique et la fusion des gamètes. Enfin, des cytokines et des prostaglandines du liquide péritonéal auraient une action toxique sur les ovocytes et les embryons.

Au niveau utérin, l'endométriose pourrait altérer la réceptivité endométriale par deux mécanismes : une production locale d'estradiol et une résistance à la progestérone. La production d'estradiol est secondaire à l'inflammation locale, par le biais d'une augmentation de l'activité aromatase (*via* CYP19A1) liée à l'activation du *Steroidogenic Factor* 1 (SF1). Cela pourrait engendrer une altération du péristaltisme du myomètre et contribuer à la résistance à la progestérone. Cette dernière aurait pour origine un changement d'isoforme du récepteur de la progestérone [3]. Notons que l'adénomyose, fréquemment associée à l'endométriose, pourrait également avoir un effet délétère sur l'implantation [2].

2. Les atteintes mécaniques

Au niveau ovarien, la présence d'endométriomes pourrait entraîner une détérioration du parenchyme ovarien sain et, par conséquent, une diminution du stock de follicules primordiaux. Une réaction inflammatoire locale secondaire à la présence d'endométriomes semble également possible. Le potentiel rôle de l'endométriose sur la qualité ovocytaire est quant à lui suggéré par des études fondamentales, mais il reste débattu et n'est à ce jour pas admis par tous [3].

Par ailleurs, la présence d'endométriose peut entraîner des modifications anatomiques, notamment tubaires en lien avec la formation d'adhérences pelviennes et de rétractions tissulaires dues aux lésions. Cela peut altérer de façon partielle ou complète la perméabilité

Endométriose

POINTS **FORTS**

- La chirurgie ne doit pas systématiquement être le traitement à proposer en première intention.
- Une chirurgie se justifie en cas de fortes douleurs ou d'hydrosalpinx.
- En cas d'AMP, la FIV/ICSI est la technique à privilégier.
- Une préservation de fertilité peut être proposée en cas d'endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants.
- Les priorités et les souhaits de la patiente doivent être pris en considération.

tubaire. Enfin, il est important de noter que les dyspareunies peuvent représenter en elles-mêmes une explication à l'infertilité, *via* la baisse des rapports sexuels qu'elles entraînent.

3. Le rôle de la chirurgie

Le recours à la chirurgie ovarienne contribue également à la diminution de la réserve ovarienne, ce d'autant plus qu'il s'agit de chirurgies itératives, bilatérales et que l'endométriome est volumineux [6].

Prise en charge

Le choix du type de prise en charge doit tenir compte de l'existence de douleurs, des facteurs d'infertilité associés et du type d'atteinte endométriosique.

1. Expectative

L'infertilité correspond à l'absence de conception après 1 an de rapports non protégés sans contraception chez un couple ayant un désir de grossesse. Chez les patientes présentant une endométriose, il semble licite de raccourcir ce délai d'expectative, ce d'autant plus que l'âge est avancé, la réserve ovarienne faible ou qu'il existe une forte symptomatologie douloureuse.

2. Les traitements médicaux

Tous les traitements hormonaux utilisés pour les symptômes douloureux de l'endométriose étant contraceptifs, ils n'ont pas de place en cas de désir de grossesse, et ce d'autant plus qu'à leur interruption, la fertilité des patientes n'est pas améliorée [7]. La prise en charge de l'infertilité doit donc passer par d'autres traitements spécifiques à cette problématique.

3. L'assistance médicale à la procréation (AMP)

Le recours aux inséminations intra-utérines (IIU) n'a pas fait la preuve de son intérêt, que ce soit avant ou après une prise en charge chirurgicale. En cas d'atteinte minime à légère confirmée par cœlioscopie, des IIU avec stimulation ovarienne peuvent être proposées, mais leur bénéfice reste discutable.

Dans les autres cas, une fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) est justifiée. Il n'y a pas de différence en termes de grossesses cumulées entre FIV et ICSI. L'utilisation d'un prétraitement par des molécules bloquant l'ovulation et donc la croissance endométriale, comme la pilule estroprogestative ou les agonistes de la GnrH (*gonadotropin-releasing hormone*), permet d'améliorer les taux de grossesses en corrigeant les anomalies endométriales précédemment décrites [2].

Concernant le protocole de stimulation, il n'a pas été montré de différences entre les protocoles agonistes et antagonistes. La stimulation ne semble pas aggraver la symptomatologie douloureuse des patientes ni modifier l'évolution de la maladie [8]. Des résultats préliminaires suggèrent que la congélation embryonnaire avec transfert différé pourrait améliorer les chances de grossesse [9], probablement par une meilleure réceptivité de l'endomètre eutopique en dehors de la stimulation ovarienne.

4. La place de la chirurgie

La chirurgie pourrait améliorer la fertilité en diminuant l'inflammation. L'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) recommande la prise en charge chirurgicale des endométrioses légères à modérées afin d'augmenter les chances de conception spontanée. En revanche, il n'y a pas suffisamment d'argument pour proposer une chirurgie de façon systématique en cas d'endométriose profonde, notamment au regard du risque de ce type de chirurgie.

Concernant les endométriomes, l'ESHRE recommande une prise en charge chirurgicale uniquement si ceux-ci peuvent gêner la ponction d'ovocytes [7]. Le drainage n'est pas non plus recommandé, mais il peut être discuté en cas d'endométriome gênant la ponction [8]. Il est conseillé d'opérer les hydrosalpinx (salpingectomie ou déconnexion tubaire) afin d'améliorer les résultats de la FIV/ICSI [3].

La chirurgie peut également s'envisager en cas de douleurs importantes (rendant difficiles les rapports) ou en cas de doute sur la nature endométriosique d'un kyste [3]. Depuis 2010, il existe un score prédictif de la probabilité de grossesse spontanée chez les patientes opérées d'endométriose. Il s'agit de l'*Endometriosis Fertility Index* (EFI). Ce score a été

validé par plusieurs équipes et permet de mieux guider la prise en charge post-opératoire de ces patientes [10].

5. Les résultats

Dans la population générale de patientes endométriosiques, le nombre d'ovocytes recueillis semble être plus faible, mais les résultats de la FIV/ICSI en termes de chances de grossesse et de naissance ne semblent pas être affectés, par rapport aux autres étiologies d'infertilité [8]. Chez les patientes présentant un antécédent de chirurgie d'endométriome, la réponse ovarienne à la stimulation est plus faible que celle de patientes sans endométriose avec une réserve ovarienne comparable [11]. En revanche, la présence *per se* d'endométriomes de moins de 6 cm n'aurait pas d'impact sur la qualité embryonnaire ni sur les taux de grossesses et naissances [8].

Quelle place pour la préservation de fertilité ?

Il n'y a, pour l'instant, pas suffisamment de données publiées pour permettre l'élaboration de recommandations pour la préservation de la fertilité dans le cadre de l'endométriose. La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire est la technique qui doit être privilégiée. La chirurgie, si elle est nécessaire, doit épargner autant que possible les ovaires, et les traitements médicamenteux anti-gonadotropes visant à éviter la récidive de l'endométriose doivent systématiquement être envisagés.

Une préservation de la fertilité peut être proposée en cas d'endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants après chirurgie. En l'absence d'endométriome, la présence d'endométriose profonde peut également amener à considérer la possibilité d'une préservation de la fertilité. En effet, le recours à la FIV, fréquent pour ces patientes étant donné les risques et les complications de la chirurgie, peut justifier qu'une vitrification ovocytaire soit proposée précocement au moment du diagnostic. Selon la réponse ovarienne à la stimulation de la patiente, 1 à 3 cycles de stimulation pourront être proposés afin de réaliser un cumul ovocytaire [12].

Conclusion

L'infertilité liée à l'endométriose implique des mécanismes multifactoriels. En cas d'infertilité, la recherche d'endométriose doit toujours être faite s'il existe une symptomatologie évocatrice ou en cas d'infertilité idiopathique. Le diagnostic d'endométriose a un impact sur la prise en charge de la patiente.

Le choix de la stratégie thérapeutique doit s'intégrer dans une prise en charge globale. La chirurgie ne s'envisage qu'après évaluation de la balance bénéfice/risque. Celle-ci doit toujours épargner au maximum les ovaires. Le diagnostic d'endométriose soulève la nécessité de discuter des techniques de préservation de la fertilité, et ce d'autant plus qu'il existe des endométriomes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10:261-275.
2. Borghese B, Santulli P, Marcellin L *et al.* Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:156-167.
3. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 2010;376:730-738.
4. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A *et al.* Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014;181:289-293.
5. Chapron C, Tosti C, Marcellin A *et al.* Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*, 2017;32:1393-1401.
6. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G *et al.* Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*, 2011;26:3000-3007.
7. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29:400-412.
8. P. Santulli, Collinet P, Fritel X *et al.* Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:373-375.
9. Bourdon M, Santulli P, Maignien C *et al.* The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: A retrospective matched cohort study. *PLoS One*, 2018;13:e0194800.
10. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 2010;94:1609-1615.
11. Bourdon M, Raad J, Dahan Y *et al.* Endometriosis and ART: A prior history of surgery for OMA is associated with a poor ovarian response to hyperstimulation. *PLoS One*, 2018;13:e0202399.
12. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J *et al.* Endometriosis and fertility preservation: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:368-372.

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

Puberté

Précocité pubertaire et perturbateurs endocriniens

RÉSUMÉ : Des pubertés précoces sont observées de plus en plus fréquemment et, dans un grand nombre de cas, aucune cause organique n'est identifiée. L'influence de facteurs environnementaux sur l'avancée des signes pubertaires est fortement suspectée. Les effets possibles des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sur la santé sont multiples et constituent un sujet de préoccupation nationale avec la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens reconduite en 2019 (SNPE2). Cependant, leurs mécanismes d'action sont particulièrement complexes à étudier et encore très incertains.

Grossesse, enfance et puberté sont des périodes de vulnérabilité à l'exposition aux PEE et devraient faire l'objet d'une attention particulière de la part des professionnels de santé.

La précocité pubertaire est aussi un signe d'appel clinique qui nous informe plus largement de la sensibilité de l'appareil génital féminin aux perturbateurs endocriniens environnementaux.

P. BARTAIRE
Pédiatre-endocrinologue, LAMBERSART.

Modifications à travers le temps de l'âge de la puberté

Pendant plusieurs siècles, une avance de l'âge de la ménarche a été observée dans les pays industrialisés (en Europe et aux États-Unis) et attribuée à l'amélioration des conditions de vie, de l'état de santé et du statut nutritionnel. Passant de 17 ans au début du XIX^{e} siècle à 13 ans au milieu du XX^{e} siècle, l'âge de la ménarche semble s'être stabilisé par la suite. Depuis les années 1990, on observe une avance continue de l'âge de démarrage pubertaire avec une relative stabilité de l'âge de la ménarche.

L'incidence des pubertés précoces et des pubertés avancées augmente tout particulièrement chez les filles depuis une vingtaine d'années. L'amélioration des conditions socio-économiques durant cette période ne peut pas l'expliquer à elle seule et l'implication de facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens de l'environnement (PEE) est démontrée même si les mécanismes restent très complexes à étudier [1].

Puberté normale et puberté pathologique

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte.

Le démarrage de la puberté est dû à une réactivation de l'axe gonadotrope après une longue phase de quiescence et se traduit par la mise en place d'une activité pulsatile des neurones à GNRH au sein de l'hypothalamus et l'élévation progressive des gonadotrophines. Cette activation entraîne le développement des caractères sexuels secondaires : développement de la pilosité pubienne dans les 2 sexes, augmentation du volume testiculaire et de la taille de la verge chez le garçon, apparition du bourgeon mammaire et des menstruations 2 ans après en moyenne chez la fille.

Le démarrage pubertaire se traduit par l'apparition des seins chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. **Lorsque ces signes (pous-**

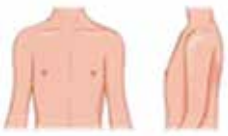
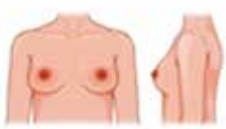
Caractères sexuels secondaires (garçons)			Caractères sexuels secondaires (filles)			
Stade 1		Pas de pilosité Volume testiculaire (VT) < 4 mL (20 x 10 mm)	**Stade 1**		Stade infantile	Pas de pilosité
Stade 2		Quelques poils droits à la racine du pénis VT entre 4 et 6-8 mL (30 x 15 mm)	**Stade 2**		Bourgeon mammaire, soulèvement et augmentation du diamètre de l'aréole	Quelques poils droits au niveau des grandes lèvres
Stade 3		Poils plus denses, épais et bouclés VT entre 8 et 12 mL (35 x 20 mm)	**Stade 3**		Augmentation de la saillie du sein et de l'aérole, pigmentation de l'aérole	Poils plus denses, épais et bouclés
Stade 4		Pilosité triangulaire fournie VT entre 12 et 16 mL (40 x 25 mm)	**Stade 4**		Saillie de l'aérole et du mamelon en avant	Pilosité triangulaire fournie
Stade 5		Extension à la ligne ombilico-pubienne et à la racine des cuisses VT > 20 mL	**Stade 5**		Saillie du mamelon en avant, de l'aérole et du sein	Extension à la partie interne des cuisses

Tableau I: Classification de Tanner des stades pubertaires chez les garçons et les filles.

sée mammaire ou augmentation du volume testiculaire ± pilosité pubienne) apparaissent avant 8 ans chez la fille ou 9 ans et demi chez le garçon, il faut évoquer une puberté précoce.

En France, l'incidence des pubertés précoces est de 2,68/10 000 filles et 0,24/10 000 garçons d'après une étude de Santé publique France réalisée en 2017 (incidence des seuls cas traités par analogue de la LH-RH).

L'évaluation clinique précise du stade pubertaire selon Tanner (***tableau I***), de la vitesse de croissance staturale et de la rapidité d'évolution des symptômes est nécessaire pour confirmer qu'il s'agit bien d'un démarrage pubertaire. L'âge osseux et l'échographie pelvienne sont deux outils qui peuvent aider à préciser ces données.

Lorsqu'une précocité pubertaire est suspectée, des examens complémentaires en biologie et imagerie sont nécessaires afin de confirmer le diagnostic, d'en préciser l'origine et de rechercher une cause organique. La puberté précoce peut être centrale (hypothalamo-hypophysaire) comme résumé dans le ***tableau II*** ou périphérique (gonadique), plus rare comme résumé dans le ***tableau III***. En cas de puberté précoce centrale, aucune cause n'est retrouvée chez environ 90 % des filles et 60 % des garçons. On parle alors de puberté précoce centrale idiopathique.

IRM cérébrale pathologique	IRM cérébrale normale
Tumeurs (hamartome, gliome, épendymome, astrocytome, craniopharyngiome, pinéalome, granulomatose, tumeur germinale)	Exposition précoce à des stéroïdes : – endogènes (gonadiques ou surrénaliennes) – exogènes (PEE)
Malformations du système nerveux central impliquant l'hypothalamus (hydrocéphalie, neurofibromatose, dysplasie septo-optique)	Génétique (MKRN3)
Lésion intracrânienne : chirurgie, irradiation, trauma, méningite, encéphalite, anoxie (SFA)	Adoption internationale (risque multiplié par 10 à 20)
	Idiopathique (rôle des PEE ?) : – 60 % des garçons – 90 à 95 % des filles

Tableau II: Principales étiologies des pubertés précoces centrales (PPC).

Puberté

Causes surrénaliennes	Causes testiculaires	Causes ovariennes
Hyperplasie des surrénales, forme tardive dite non classique	Syndrome de Mac Cune Albright (taches café au lait, dysplasie fibreuse)	Syndrome de Mac Cune Albright (taches café au lait, dysplasie fibreuse)
Déficit en 21-hydroxylase forme classique	Tumeurs testiculaires (leydigome)	Kystes ovariens
	Testotoxicose (familiale)	Tumeurs ovarienes estrogéno-sécrétantes
Tumeurs surrénaliennes (cortico-surrénalome	Tumeurs sécrétantes à HCG (système nerveux central, thorax, abdomen)	
Effets surrénaliens des PEE ?	Effets testiculaires des PEE ? (plutôt retard pubertaire)	Effets ovariens des PEE ?

Tableau III: Principales étiologies des pubertés précoces périphériques.

Une consultation spécialisée auprès d'un médecin formé à la prise en charge des avances pubertaires s'impose. En fonction de l'évolutivité clinique, de l'impact statural (pouvant aller jusqu'à une perte de 15 cm chez les filles et 20 cm chez les garçons) et de l'éventuel retentissement psychologique, l'indication d'un traitement freinateur par agoniste de la LH-RH sera discutée.

Poussées mammaires isolées transitoires : un continuum clinique avec les pubertés précoces vraies, des causes communes ?

Des poussées mammaires chez la fille avant l'âge de 8 ans sont constatées de plus en plus fréquemment. Lorsque la poussée mammaire est isolée, on parle de **prématurée thélarche**. Elles peuvent soit régresser spontanément, soit au contraire évoluer vers une puberté précoce vraie (la poussée mammaire se poursuit, associée à une accélération staturale et à une maturation des organes génitaux internes en échographie pelvienne).

Les cas de prématurée thélarche ne sont actuellement pas recensés. Il n'existe pas non plus d'explications précises sur les mécanismes qui peuvent conduire à une poussée mammaire transitoire isolée : activation transitoire de l'axe hypophysaire ou de l'ovaire ? Action périphérique d'estrogènes exogènes directement sur la glande mammaire ? Y a-t-il un lien physiopathologique avec les pubertés précoces centrales idiopathiques ?

Plusieurs études retrouvent un taux plus élevé de certains PEE chez des enfants qui présentent des prématurées thélarches et/ou des pubertés précoces centrales. Bisphénol A, phtalates ou certains pesticides sont retrouvés dans le sang, les urines ou les cheveux en quantités plus élevées chez des enfants avec démarrage pubertaire précoce dans différents pays [2-6]. Cependant les mécanismes d'action restent difficiles à appréhender :
– au niveau périphérique, de nombreux PEE ont une action de type estrogénique connue et peuvent interagir directement avec la glande mammaire ou l'ovaire et en modifier le cours normal de maturation. Cependant, l'étude des mécanismes précis est très complexe [7] ;
– au niveau central, les PEE pourraient agir dans le cerveau en stimulant les neurones hypothalamiques, libérant ainsi la kisspeptine, et en favorisant la maturation de l'hypothalamus, provoquant le début de la puberté [8].

L'exposition pendant la période prénatale à des PEE tels que le diéthylstilbestrol (DES), les bisphénols, les composés polybromés, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et les phtalates semble pouvoir modifier la programmation du *timing* de la puberté sans nécessiter une seconde exposition [9].

À partir de ces analyses datant déjà de plus de 20 ans pour certaines, des études de biomonitoring humain (HBM) ont été mises en place au niveau français (projet Elfe), en Italie (*the LIFE PERSUADED Approach*) ou au niveau européen (*DEMOCOPHES project* ou HBM4EU) afin d'harmoniser les données recueillies au sujet de l'imprégnation en perturbateurs endocriniens (substance chimique et ses différents métabolites) chez des couples mère-bébé suivis sur plusieurs années. Les résultats préliminaires de ces études sont concordants : ils montrent un lien entre l'imprégnation en PEE et la présence d'anomalies du déroulement pubertaire [10].

PEE : petite histoire d'une grande révolution scientifique

La conférence de Wingspread a réuni en 1991 plusieurs chercheurs préoccupés par l'état écologique des grands lacs américains : mauvais fonctionnement de la thyroïde, baisse de fertilité, malformations à la naissance, anomalies du métabolisme ou encore féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères sont observés. Ces anomalies sont attribuées à l'effet de nombreux produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, et capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme. Les chercheurs définissent ensemble la notion de perturbateurs endocriniens de l'environnement de même que les différentes implications de cette découverte pour la recherche et la santé humaine. Parmi eux, Ana Soto, professeur de biologie cellulaire à la Faculté de médecine de la Tufts University à Boston, alerte sur la dangerosité du bisphénol A (BPA). En effet, elle observe dans son laboratoire

un développement aberrant de certaines cellules de cancer du sein lorsqu'elles sont en contact avec un contenant imprégné de bisphénol A [11].

Le bisphénol A avait été identifié au milieu des années 1930 par Edward Charles Dodds, chercheur britannique en médecine à l'Université de Londres, comme substance estrogénique au même titre que le diéthylstilbestrol. Le distilbène (DES), utilisé comme traitement des avortements spontanés, est à l'origine d'anomalies génitales et de stérilité chez les enfants exposés *in utero* ainsi que chez ceux de la génération suivante [12]. Le BPA, quant à lui, a été exploité dans la plasturgie pour ses propriétés de résistance et de transparence dans différents matériaux comme les polycarbonates et les résines époxy sans prendre en compte son puissant effet estrogénique. Il est interdit dans les biberons depuis 2011, et dans les contenants alimentaires et les tickets de caisse depuis 2015 en Europe, **mais sa production mondiale reste actuellement de plusieurs millions de tonnes par an**.

Des milliers d'autres perturbateurs endocriniens environnementaux ont été depuis identifiés ou suspectés. Leurs conséquences connues sont multiples : malformations génitales du garçon, cancers du sein et du testicule, infertilité masculine et féminine, atteintes de la fonction intestinale, puberté précoce, obésité, atteinte thyroïdienne et neurodéveloppementale [13-15].

Les mécanismes d'action des PEE sont multiples et complexes, ils obéissent à

Effet ligand (PEE) + récepteur (R)

- Dépend de l'affinité du ligand
- Notion de compétitivité entre ligands (ligand naturel et cocktails de PEE)
- Dépend de la dose mais effets non linéaires (dose faible activatrice, dose forte inhibitrice par exemple)
- Activité ligand + R évolue avec les phases du développement, de la production du R et son activité

Fig. 1 : Principes fondamentaux des PEE d'après Zoeller *et al.* Endocrine Principles Applied to EDC Research. Recommendations for the future. *Endocrinology*, 2012.

des principes fondamentaux très différents des toxiques classiques, comme le résume la ***figure 1*** [16]. En effet, les PEE sont des ligands imparfaits et leurs effets/fixations sur les récepteurs (R) ne sont pas exactement ceux des hormones naturelles. Leurs actions peuvent varier selon les tissus. En recherche, on dose habituellement les toxiques, les métabolites ou les hormones naturelles mais pas la bio-activité récepteur + ligand, ce qui limite la compréhension des effets des PEE sur la santé. La notion de seuil de toxicité n'est pas utilisable pour les PEE.

Le bisphénol A, perturbateur endocrinien "intrinsèque", constitue un modèle d'étude "facile d'accès et ubiquitaire" des effets des PEE qui permet ensuite d'extrapoler les nouvelles connaissances à d'autres PEE moins faciles à étudier [17].

L'exposition aux PEE a lieu tout au long de la vie sous forme de "cocktail de PEE" avec des effets cumulatifs ou potentialisateurs et des périodes de vulnérabilité comme la grossesse, l'enfance, la puberté (***tableau IV***). Toute perturbation du

Périodes critiques pour l'exposition aux perturbateurs endocriniens

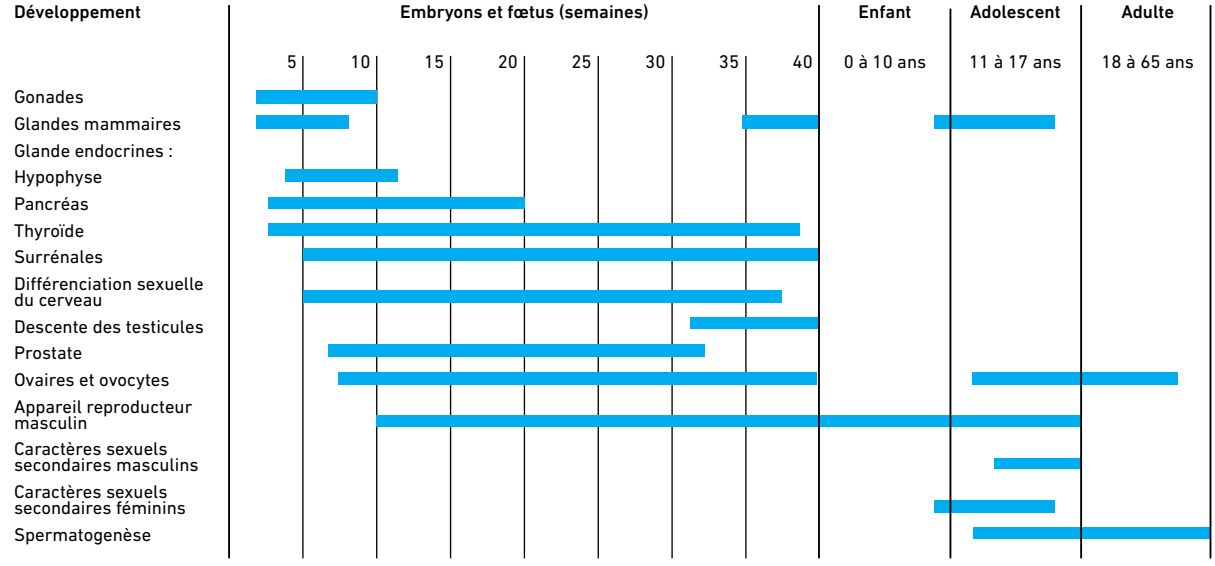


Tableau IV : Périodes de vulnérabilité pour l'exposition aux PEE.

Puberté

POINTS **FORTS**

- La puberté précoce se définit par une poussée mammaire avant 8 ans chez la fille ou par une augmentation du volume testiculaire (± pilosité pubienne) avant 9 ans et demi chez le garçon.
- La prise en charge des pubertés précoces doit être spécialisée et permettre d'éliminer rapidement une cause organique.
- En cas de puberté précoce centrale idiopathique, la responsabilité possible de perturbateurs endocriniens de l'environnement (PEE) est maintenant largement démontrée mais les mécanismes restent très complexes à étudier.
- L'exposition aux PEE a lieu tout au long de la vie sous forme de "cocktail de PEE" avec des effets cumulatifs ou potentialisateurs et des périodes de vulnérabilité particulières comme la grossesse, l'enfance et la puberté.
- L'appareil génital féminin et la glande mammaire sont des tissus cibles des PEE, dont les effets peuvent potentiellement se manifester par des poussées mammaires isolées, des pubertés précoces, des syndromes des ovaires polykystiques (SOPK), des altérations de la folliculogenèse et des cancers du sein.

processus de développement et de maturation du système endocrinien pourra avoir des conséquences importantes à plus ou moins long terme, avec parfois une transmission transgénérationnelle des anomalies [12].

Tissu adipeux : complice et victime de l'action des PEE ?

Le tissu adipeux est, entre autres, une zone de régulation de l'activité de l'insuline et de sécrétion des estrogènes endogènes. C'est aussi un lieu de stockage des PEE qui sont en général des molécules lipophiles : le tissu adipeux relargue ces PEE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus. Les PEE ont également une action locale directement sur la cellule adipeuse qui pourrait favoriser obésité et maladies métaboliques [18, 19]. L'exposition au BPA est associée à une augmentation du z-score de l'IMC chez les filles n'ayant pas encore atteint la puberté [20]. Par ailleurs, il existerait un lien direct entre l'épaisseur de la graisse viscérale mesurée en échographie et l'âge d'apparition de la thélarche chez 72 filles de moins de 8 ans en Corée ($p = 0,009$) [21]. De même, en pratique, on constate régulièrement en consultation une élévation de l'IMC dans les années qui précèdent la précocité pubertaire.

Dans ce contexte, la surcharge pondérale et la consommation excessive de sucre (extrait de cannes ou betteraves sucrières cultivées avec l'utilisation de très nombreux traitements chimiques PEE) sont des éléments à prendre en compte dans la stratégie de limitation des effets des PEE.

L'appareil génital féminin : cible d'action des PEE

Comme nous l'avons vu chez l'enfant, poussées de thélarches, pubertés avancées et pubertés précoces peuvent être un signe de la sensibilité de l'axe gonadotrope, de l'appareil génital et de la glande mammaire aux PEE. Chez l'adulte, caractériser les effets des expositions aux PEE sur l'ovaire ou le sein reste un important défi pour la recherche.

En 2008, dans une revue de l'impact des PEE en gynécologie, Caserta insiste sur le fait qu'une grande attention avait été portée sur les modifications des paramètres de la reproduction masculine en relation avec l'exposition aux PEE mais que les études sur le système de reproduction féminin étaient moins complètes. Il existait cependant des arguments pour relier les effets de certains PEE avec des perturbations de la fertilité féminine, des cas d'endométriose, de puberté précoce, de cancer du sein et de l'endomètre [22].

L'équipe du CHU de Toulouse passe au crible 97 publications sur l'altération de la folliculogenèse (défaut de maturation, de réserve ou atrésie précoce des follicules) sous l'effet des PEE tels que le phtalate et ses dérivés, le BPA, le tabac, les hydrocarbures aromatiques et les pesticides. Ces effets ont été observés lorsque l'exposition a eu lieu à différents moments de la vie, de la période prénatale à la période adulte [23]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré des taux de polychlorobiphényles (PCB), d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et d'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) [24] ou de BPA [25] plus élevés dans le sang des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) que dans celui des patientes sans SOPK.

L'exposition fœtale à des estrogènes exogènes a été associée à un risque accru de cancer du sein [26]. Cependant, les voies par lesquelles les estrogènes modifient le développement de la glande mammaire restent à élucider.

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens environnementaux sont suspectés d'être responsables de nombreuses patholo-

gies visibles dès la période néonatale et auxquelles les pédiatres et chirurgiens pédiatres sont de plus en plus confrontés dans leurs consultations : anomalies génitales des petits garçons, poussées mammaires isolées, pubertés avancées et pubertés précoces, dysthyroïdies, obésité, diabète ou troubles du neurodéveloppement.

Des signes de précocité pubertaire doivent conduire rapidement à une consultation spécialisée afin d'éliminer une cause organique et d'adapter la prise en charge médicale. Dans les situations telles que la puberté précoce centrale idiopathique ou les poussées de thélarche isolée, la prise en compte des facteurs de l'environnement comme cause possible est indispensable au regard des nouvelles connaissances scientifiques. Ces symptômes sont autant de signaux des effets des PEE sur l'appareil génital féminin qui peuvent amener à proposer aux familles une stratégie de prévention de limitation d'exposition aux PEE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buttke DE, Sircar K, Martin C *et al*. Exposures to endocrine disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect*, 2012;120:1613-1618.
2. Colón I, Caro D, Bourdony CJ *et al*. Identification of phtalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 2000;108:895-900.
3. Vasiliu O. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod*, 2004;19:1506-1512.
4. Krstevska-Konstantinova M. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 2001;16: 1020-1026.
5. Durmaz E. Urinary Bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014;6:16-21.
6. Paris F, Gaspari L, Servant N *et al*. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:788-792.
7. Aksglaede L, Juul A, Leffers H *et al*. The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
8. Patisaul HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol*, 2013;784:455-479.
9. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K *et al*. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl*, 2010;33:346-359.
10. Dereumeaux C, Fillol C, Charles MA *et al*. The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*, 2017;220 (2 Pt A):64-70.
11. Markey CM, Rubin BS, Soto AM *et al*. Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002;83:235-244.
12. Kalfa N. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylsilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*, 2011;95:2574-2577.
13. Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect*, 2018;7:R160-R186.
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
15. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL *et al*. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
16. Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B *et al*. Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1497-1503.
17. Beausoleil C, Emond C, Cravedi JP *et al*. Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;475:4-9.
18. Howell G 3rd, Mangum L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In Vitro*, 2011;25:394-402.
19. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C *et al*. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*, 2006;114:106-112.
20. Yang TC, Peterson KE, Meeker JD *et al*. Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity. *Environ Res*, 2017;156:326-333.
21. Kim DW, Suh J, Kwon AR *et al*. Visceral fat thickness and its associations with pubertal and metabolic parameters among girls with precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018;23:81-87.
22. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A *et al*. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*, 2008;14:59-72.
23. Vabre P, Gatimel N, Moreau J *et al*. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 2017;16:37.
24. Costa EM , Spritzer PM, Hohl A *et al*. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive system. *Arq Arm Endocrinol Metabol*, 2014;58:153-161.
25. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V *et al*. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*, 2010;118:1217-1222.
26. Speroni L, Voutilainen M, Mikkola ML *et al*. New insights into fetal mammary gland morphogenesis: differential effects of natural and environmental estrogens. *Sci Rep*, 2017;7:40806.

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

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène ⊕ dienogest

DOUBLE INDICATION(1)

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

• Contraception orale.
• Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).(1)

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

AP 2018-09-02 18/10/64091062/PM/001

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES