

réalités

■ Bimestriel
Septembre 2019

n° 199

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



**Papillomavirus et cancers des voies aérodigestives :
quel est le rôle de ces virus ?**

**Actualisation du traitement de première ligne
dans l'hyperactivité de la vessie de la femme**

Intérêt de l'IRM pelvienne dans les cancers utérins

Risque de décollement de rétine et grossesse

Traitement médical des endométrioses

Pemphigoïde de la grossesse



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. Reyat, 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, A. Gulphe

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 3^e trimestre 2019

Sommaire

Septembre 2019

n° 199



GYNÉCOLOGIE

- 3** **Papillomavirus et cancers des voies aérodigestives: quel est le rôle de ces virus?**
E. Molines, C. Brochard,
Ch. Lepine, M. Rassy,
S. Outh-Gauer, C. Badoual

ENDOMÉTRIOSE

- 10** **Traitement médical des endométrioses**
B.-F. Derreumaux

CANCÉROLOGIE

- 16** **Intérêt de l'IRM pelvienne dans les cancers utérins**
M. Benjoar

MISE AU POINT

- 23** **Actualisation du traitement de première ligne dans l'hyperactivité de la vessie de la femme**
B. Deval, E. Grinstein

DERMATOLOGIE

- 27** **Pemphigoïde de la grossesse**
V. Seta

OBSTÉTRIQUE

- 31** **Risque de décollement de rétine et grossesse**
J. Marie-Louise, A. Couturier

Un bulletin d'abonnement
est en page 30.

Image de couverture:
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Gynécologie

Papillomavirus et cancers des voies aérodigestives : quel est le rôle de ces virus ?

RÉSUMÉ : L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente à travers le monde. L'implication de certains génotypes d'HPV, dits oncogènes, dans l'avènement de cancers est bien connue au niveau de la sphère gynécologique (col de l'utérus, vulve, vagin). Toutefois, la découverte de leur rôle dans les cancers oropharyngés est beaucoup plus récente [1]. Ainsi, la nouvelle classification OMS 2017 distingue les carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV induits (CEOP HPV positifs) des carcinomes épidermoïdes oropharyngés non HPV induits (CEOP HPV négatifs) [2]. Les patients ayant un CEOP HPV positif sont plus jeunes, ont généralement une consommation tabagique plus faible et un meilleur pronostic que les patients ayant un CEOP HPV négatif. Ceci, malgré la présence de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic d'environ 80 % des CEOP HPV positifs.

La connaissance des données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques des CEOP HPV positifs est donc nécessaire au vu de l'augmentation de l'incidence des carcinomes oropharyngés dans les pays occidentaux [3]. Il s'agit d'un nouveau type de cancer survenant le plus fréquemment chez un homme cinquantenaire, caucasien, de niveau socio-économique élevé, pour lequel il existe une classification UICC (Union internationale contre le cancer) spécifique [4]. De plus en plus d'études montrent l'intérêt de l'identification de ces cancers tant sur le plan de la prévention que du traitement et de la prise en charge des patients.



**E. MOLINES, C. BROCHARD,
Ch. LEPINE, M. RASSY,
S. OUTH-GAUER, C. BADOUAL**
Service d'Anatomie pathologique,
Hôpital Européen Georges Pompidou,
Université Paris Descartes,
Université de PARIS.

On considère que l'infection par le papillomavirus humain (HPV) représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde. Il se transmet très facilement, plus souvent par contact cutané ou muqueux. À travers le monde, le risque d'être infecté par HPV au moins une fois dans sa vie, que l'on soit un homme ou une femme, est de plus de 50 % [5].

Aucune protection lors d'un rapport sexuel ne permet de se prémunir totalement d'une infection. Même le préservatif, reconnu comme étant efficace pour éviter une contamination par une maladie sexuellement transmissible, ne paraît pas pouvoir totalement protéger contre le

papillomavirus. À noter que ce virus de petite taille peut aussi être contaminant de façon indirecte.

L'HPV fait partie de la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont de petits virus nus à ADN circulaire bicaténaire dont le génome est composé d'environ 8 000 paires de bases. La classification des *Papillomaviridae* repose sur l'analyse de la séquence nucléotidique du gène *L1* qui code pour une protéine de la capsid virale. Les différents types d'HPV sont regroupés en espèces, elles-mêmes regroupées en genres. Actuellement, plus de 50 genres et plus de 130 espèces sont décrits. On différencie également les types d'HPV en

I Gynécologie

fonction de leur tropisme tissulaire : cutané, muqueux ou mixte. Du point de vue moléculaire, le génome de ces virus est constitué :

- de gènes *E* (*early*) codant les protéines non structurales virales ;
- de gènes *L* (*late*) codant les protéines structurales virales ;
- d'une région non codante comprenant l'origine de réplication (*ori*) et les gènes de régulation de la transcription et de la traduction (*LCR Locus Control Region*).

Parmi les protéines non structurales du groupe E, certaines jouent un rôle, entre autres, dans la réplication de l'ADN viral (E1 et E2) et d'autres ont un rôle très important dans l'oncogenèse de certains de ces virus (E6, E7 et E5).

Les HPV de tropisme muqueux, du genre α -papillomavirus, sont également classés en fonction de leur potentiel oncogène. On distingue ainsi les types d'HPV à faible risque oncogène, dits de "bas risque", de ceux à fort risque oncogène, dits de "haut risque". Les HPV à "bas risque" sont à l'origine de lésions bénignes telles que les verrues, les papillomes ou les condylomes. Les HPV à "haut risque" correspondent entre autres aux génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 [6]. Les génotypes 16 et 18 de l'HPV sont les plus fréquemment retrouvés dans les cancers du col de l'utérus [7].

Dans la grande majorité des cas, ces virus sont spontanément éliminés par le système immunitaire, néanmoins il arrive que cette infection persiste dans 20 % des cas [8]. Cette persistance peut entraîner une lésion précancéreuse appelée dysplasie, voire un carcinome *in situ* ou même un carcinome infiltrant dans le cadre d'un continuum lésionnel. Les cancers HPV induits sont principalement des carcinomes épidermoïdes, mais le col utérin peut aussi être le siège d'adénocarcinomes. On considère que 4,5 % des cancers du monde entier, soit 630 000 nouveaux cancers par an, sont attribuables à une infection par l'HPV : cela

couvre 8,6 % des cancers de la femme et 0,8 % des cancers de l'homme [9].

La découverte du potentiel oncogénique d'HPV au niveau du col de l'utérus a été décrite par Harald zur Hausen en 1976, pour laquelle il reçut le prix Nobel de médecine en 2008 [10]. Depuis, la preuve de son implication dans la carcinogenèse s'est étendue dans de nombreux autres cancers, notamment des cancers de la sphère génitale (anus, pénis, vulve et vagin). La reconnaissance de l'implication de l'HPV dans l'oncogenèse des lésions des voies aérodigestives supérieures est une notion apparue beaucoup plus récemment. En effet, pendant longtemps, le principal facteur de risque reconnu des voies aérodigestives supérieures (VADS) était la consommation alcool-tabagique. Mais, de façon surprenante, le déclin de la consommation d'alcool et de tabac dans les pays occidentaux au cours de ces 30 dernières années n'a pas entraîné la diminution de l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures escomptée. Au contraire, les carcinomes oropharyngés, localisés au niveau des amygdales et de la base de la langue, ont connu une incidence croissante [3, 11].

L'implication de l'HPV dans la carcinogenèse des cancers des voies aériennes digestives supérieures a été

soupçonnée depuis plusieurs dizaines d'années, cependant il a fallu de nombreuses études pour faire la preuve de son pouvoir oncogénique dans cette localisation [1, 12].

La nouvelle classification OMS des tumeurs de la tête et du cou parue en 2017 distingue les carcinomes épidermoïdes classiques des carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV+. Ainsi, un chapitre est spécifiquement dédié à ces carcinomes viro-induits qui présentent un profil clinique, histologique et pronostique différent du carcinome épidermoïde classique (**tableau 1**). Ces cancers viro-induits représentent 30 à 40 % de l'ensemble des cancers oropharyngés en France, soit environ 400 femmes et plus de 1 500 hommes chaque année [13-15].

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence de ces cancers varie selon l'origine géographique du patient. Ainsi, les pays les plus concernés sont les pays ou zones géographiques économiquement développés comme les États-Unis, le Japon, le nord de l'Europe, l'Angleterre et le Brésil. Ces carcinomes épidermoïdes sont peu fréquents en Asie, en Amérique du Sud ou en Amérique centrale [9]. La transmission de l'HPV dans ces cas se fait le plus souvent par contact orogénital. L'évolution des pratiques

Caractéristiques	HPV positif	HPV négatif
Âge moyen	50-56 ans	60-70 ans
Facteurs de risque	Comportement sexuel	Alcool-tabagisme
Origine présumée	Épithélium réticulé des invaginations cryptiques	Épithélium de surface
Dysplasie associée	Rare	Souvent présente
Aspect histologique	Carcinome épidermoïde non kératinisant	Carcinome épidermoïde conventionnel
Grading	Non applicable	Applicable
Immunomarquage anti-p16	Positif	Négatif
TNM UICC 8 ^e édition	Spécifique (p16+)	Non spécifique
Taux de survie globale (3 ans)	82 %	57 %

Tableau 1 : Tableau comparatif des carcinomes épidermoïdes HPV positifs et HPV négatifs oropharyngés d'après l'OMS [34].

Vaccination et dépistage régulier pour dire adieu au cancer du col de l'utérus.



En parlant du dépistage à vos patientes et de la vaccination aux parents, vous participez à la disparition du cancer du col de l'utérus.

76% des jeunes filles ne sont pas vaccinées contre les HPV, et 40% des femmes ne se font pas dépister régulièrement du cancer du col de l'utérus. Pourtant, nous savons qu'en combinant la vaccination contre les HPV et le dépistage, nous avons les moyens de nous débarrasser de ce cancer qui touche plus de 3000 femmes et en tue 1100 par an.

Pour vous accompagner dans votre pratique et dans l'information des femmes et des parents, des outils sont à votre disposition sur e-cancer.fr.

Vous pouvez également vous adresser au centre de coordination des dépistages des cancers de votre région.

SAVOIR C'EST POUVOIR AGIR

I Gynécologie

sexuelles, la diminution de l'âge lors du premier rapport sexuel et l'augmentation du nombre de partenaires sexuels peuvent expliquer l'augmentation du taux d'infection par l'HPV au niveau de la sphère oropharyngée.

L'HPV16, comme nous l'avons précédemment signalé, y est le génotype le plus souvent retrouvé. La revue de la littérature montre qu'approximativement 7 % de la population est infectée par un HPV au niveau de la cavité orale [16]. Les hommes ont plus de risque de développer une infection dans cette localisation que les femmes [17, 18].

Ainsi, le patient type développant ces CEOP HPV induits correspond à un homme, caucasien, le plus souvent peu ou non fumeur (notion à pondérer en fonction de l'origine géographique des patients), issu d'une classe socio-économique élevée et ayant connu de nombreux partenaires sexuels et/ou eu de nombreux rapports orogénitaux [19]. L'âge médian est de 50-56 ans avec un ratio homme/femme de 4:1 [20, 21].

Tableau clinique des CEOP HPV induits

Les CEOP HPV positifs se présentent majoritairement sous la forme d'une lésion unique, contrairement aux CEOP HPV négatifs (notion de cancérisation en "nappe"). En effet, les lésions carcinomateuses HPV négatives ont tendance à être disséminées au niveau du tractus aérodigestif. La consommation alcoolotabagique est considérée à l'origine de la théorie "du champ de cancérisation (SO : *Cancer field*)" impliquant la notion de cancérisation en "nappe" [22].

Initialement, les symptômes des CEOP sont non spécifiques et se manifestent par une douleur pharyngée, une odynophagie ou un inconfort pharyngé. Au fur et à mesure que la lésion se développe, les symptômes évoluent vers une dysphagie avec adénopathies cervicales.

Certains patients ont parfois uniquement une adénopathie sans symptôme pharyngé. En effet, les patients présentant ces CEOP HPV induits sont souvent diagnostiqués à un stade tumoral (T) précoce (T1-T2) mais à un stade ganglionnaire (N) avancé (N2b-N3) [23].

On considère que 80 % des patients ayant un cancer HPV+ de l'oropharynx ont des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Ces ganglions métastatiques sont en général kystiques [23] et il est important de ne pas poser le diagnostic de kyste branchial à l'imagerie chez un patient de plus de 40 ans. Dans les cas où l'on retrouve uniquement une métastase ganglionnaire cervicale d'un carcinome d'origine inconnue, un examen clinique et radiologique de la région oropharyngée doit être réalisé.

Éléments du diagnostic histologique

Le diagnostic définitif de ces lésions peut être réalisé après exérèse de la lésion, plus rarement après aspiration à l'aiguille fine de l'adénopathie et le plus souvent sur biopsies oropharyngées (amygdales – *tonsils* en anglais – et base de la langue). Dans cette localisation, le tissu normal est dit "lympho-épithélial". Le contingent épithélial correspond à un épithélium malpighien bien différencié, il repose sur un tissu lymphoïde dense similaire au parenchyme ganglionnaire. Les CEOP HPV induits peuvent avoir des caractéristiques morphologiques variables bien qu'en général il s'agisse d'un carcinome épidermoïde non kératinisant, sans dysplasie de l'épithélium malpighien de surface. Il peut aussi présenter des aspects papillaire, adéno-squameux, sarcomatoïde ou encore basaloïde [24]. Par conséquent, l'aspect morphologique d'un CEOP n'abroge pas la nécessité de détection de l'HPV par l'anticorps anti-P16.

Le diagnostic indirect de ces CEOP HPV induits repose sur l'immunomar-

quage positif avec l'anticorps anti-p16. À l'état normal, le gène exprimant la p16 est un gène suppresseur de tumeur. En effet, l'expression de la p16 permet un rétrocontrôle négatif sur la progression du cycle cellulaire. Elle inhibe le complexe CDK4/6 (kinases cycline-dépendante 4 et 6)-cycline D, ce qui empêche ce dernier de phosphoryler la protéine du rétinoblastome (Rb). L'absence de phosphorylation de la protéine Rb provoque l'arrêt du cycle cellulaire. En effet, la protéine Rb exerce un contrôle négatif sur le cycle cellulaire en le bloquant en phase G1 *via* la séquestration du facteur de transcription E2F. Pour démarrer le cycle cellulaire, la cellule induit *via* le complexe CDK4/6-cycline D la phosphorylation de pRb qui va libérer E2F et induire l'expression des gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire et la synthèse d'ADN.

L'infection par HPV induit l'expression des oncoprotéines E6 et E7. Ces oncoprotéines s'associent aux protéines de la cellule hôte et reprogramment ainsi les voies de signalisation de manière fonctionnelle. L'interaction de E7 avec pRb a un effet comparable à la phosphorylation de pRb et entraîne la libération de E2F. Les cellules infectées entrent donc constamment dans le cycle cellulaire d'où une prolifération cellulaire incontrôlée. Ceci a pour effet d'activer, de façon permanente, l'expression de la protéine p16 (**fig. 1**). Cette surexpression est sans effet puisque la liaison de E2F à pRb est inhibée par la liaison de E7 à pRb sans lien avec le complexe CDK4/6-cycline D [25].

En comparaison aux autres techniques de PCR, d'hybridation *in situ* ARN ou ADN détectant le virus HPV, une étude d'immunohistochimie avec l'anticorps anti-P16 est relativement peu coûteuse, reproductible et facilement disponible.

Le guide du Collège des pathologistes américains précise que des tests supplémentaires spécifiques à HPV peuvent être effectués à la discrétion du patholo-

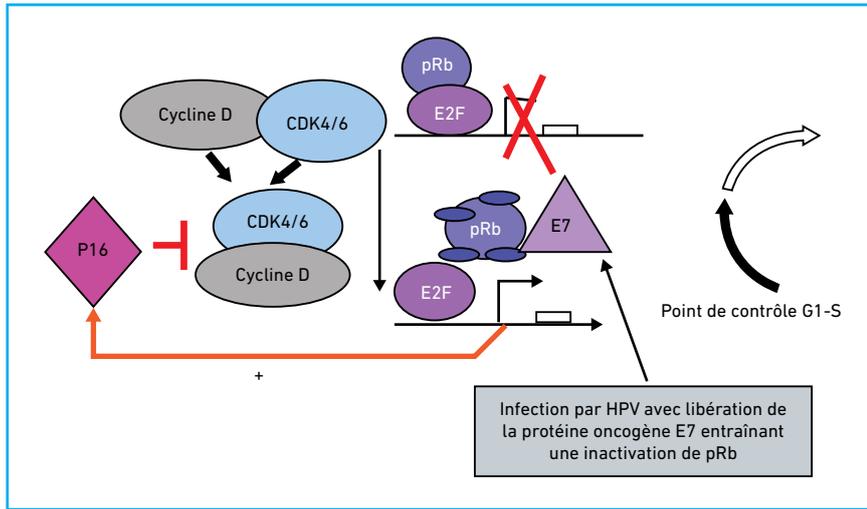


Fig. 1 : Action de l'oncoprotéine virale E7 sur les acteurs du cycle cellulaire (d'après [26]).

giste et/ou du clinicien traitant, ou dans le cadre d'un essai clinique [27].

■ Éléments pronostiques

Les CEOP HPV positifs ont un meilleur pronostic que ceux HPV négatifs et ceci malgré leur présentation lors du diagnostic à un stade N avancé. En effet, ils sont associés à une augmentation de la probabilité de survie de 20 % à 2 ans et 25 % à 5 ans par rapport à un CEOP non HPV induit [28].

C'est pourquoi la 8^e édition TNM de l'UICC/AJCC parue en 2016 a introduit une nouvelle classification pour ces CEOP p16+. Cette classification est distincte de celle des CEOP HPV non induits et permet ainsi une meilleure évaluation du pronostic [29].

■ Vers une prise en charge thérapeutique différente ?

La prise en charge d'un CEOP repose sur une radiothérapie externe pour les tumeurs T1 et T2. Pour les tumeurs T3 et T4, si le patient est opérable, une chirurgie d'exérèse à type de bucco-pharyngectomie transmandibulaire

est réalisée. Une radiothérapie externe complémentaire est indiquée dans tous les cas.

Une chimiothérapie faisant appel au cisplatine et au 5-FU peut être associée à la radiothérapie dans les CEOP non opérables ou en postopératoire lorsqu'il existe des éléments de mauvais pronostic.

Concernant les aires ganglionnaires, en l'absence de métastase ganglionnaire (patient classé en N0), une radiothérapie externe ou un évidement sous-mento-maxillaire et jugulo-carotidien radical fonctionnel est réalisé.

Si le patient est N+, un évidement radical fonctionnel ou modifié en fonction de l'extension locale est effectué. La chirurgie ganglionnaire est suivie d'une radiothérapie complémentaire avec un surdosage si le ganglion est en rupture capsulaire (R+).

À ce jour, les référentiels ne prennent pas en compte le statut HPV dans le choix des traitements, néanmoins les cliniciens tendraient vers une désescalade thérapeutique. De nombreux essais cliniques sont en cours afin d'évaluer différentes stratégies thérapeutiques [30]. Enfin, des essais sont

en cours pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie pour ces tumeurs viro-induites situées dans un organe lymphoïde secondaire.

■ Prévention primaire et secondaire

1. Les vaccins prophylactiques

Théoriquement, les vaccins ciblant l'HPV16 devraient prévenir la majorité des CEOP HPV positifs. Les vaccins disponibles à l'heure actuelle sont soit bivalent (ciblant les types à haut risque HPV16 et 18), soit tétravalent (ciblant les types HPV16 et 18 et les types à bas risque 6 et 11, les plus fréquemment retrouvés dans les condylomes ou les papillomes au niveau des muqueuses), soit nonavalent (dirigé contre les types HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Leur mise sur le marché généralisée est en cours dans de nombreux pays. Ces vaccins ont été introduits pour la première fois en 2006 pour la prévention du carcinome du col de l'utérus et des lésions génitales précancéreuses.

De façon générale, les essais de vaccination ont retenu comme critère de jugement principal l'apparition de lésions précancéreuses. Le processus de transformation carcinologique étendu sur des années et la latence d'apparition de lésions dysplasiques en font un bon critère de surveillance d'efficacité. Toutefois, en pathologie des VADS, ces critères ne peuvent pas être utilisés car, comme mentionné précédemment, les CEOP HPV induits se développent à partir d'une muqueuse particulière dite lympho-épithéliale (épithélium de surface malpighien formant des cryptes sous-tendues par un tissu lymphoïde) et il est difficile d'identifier au sein de ces cryptes des lésions précancéreuses (dont l'existence même est encore débattue). Il est donc très difficile d'objectiver, comme pour les lésions du col de l'utérus, la raréfaction des lésions dysplasiques dans les cohortes de patientes vaccinées.

I Gynécologie

Peu de données sont disponibles dans la littérature à propos de l'efficacité de la vaccination HPV sur l'apparition des CEOP. Cela d'autant plus qu'il existe un délai de 10 à 15 ans entre l'infection et la survenue d'une lésion de haut grade. Rappelons le calendrier vaccinal en France : "La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus. Le HCSP recommande que les jeunes filles et jeunes femmes non antérieurement vaccinées reçoivent le Gardasil 9®. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin." (publié sur le site https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf).

Il est à noter, toujours sur ce site, que "pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), la vaccination HPV est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans, en prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes. Dans cette situation, la vaccination peut être proposée dans certains CeGIDD et dans certains centres publics de vaccination". Par ailleurs, une attention particulière est portée aux patients immunodéprimés : "La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans (Cf rapport du HCSP du 2 février 2016 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>)."

Il apparaît important, dans ce contexte d'augmentation permanente du nombre

POINTS FORTS

- Hausse de l'incidence des carcinomes épidermoïdes oropharyngés induits par HPV.
- Sixième décennie, sex-ratio F/H : 1/4, lymphophilie avec de fréquentes métastases ganglionnaires au moment du diagnostic.
- Meilleur pronostic du carcinome épidermoïde HPV induit par rapport au HPV négatif.
- Prise en charge spécifique (facteurs de risque, pronostic, TNM..)

de cas de cancers de l'oropharynx, en particulier chez les hommes, de rediscuter en France de l'extension des vaccinations aux garçons, comme cela est déjà le cas dans de nombreux pays. Un essai clinique effectué au Costa Rica sur une cohorte de plus de 7 000 femmes a montré une réduction de la prévalence des infections orales HPV détectées par PCR, 4 ans après une vaccination par un anti-HPV bivalent, en comparaison à une cohorte de femmes vaccinées contre l'hépatite A [31]. Deux autres études de suivi épidémiologique chez des jeunes femmes américaines et suédoises vaccinées ont montré une réduction de la prévalence de l'HPV au niveau oral chez celles qui ont été vaccinées par rapport à la population générale [32, 33].

2. Les vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques sont dirigés contre les oncoprotéines E6 et E7. Actuellement, l'administration, hors essais, d'un vaccin thérapeutique anti-HPV n'est pas autorisée par les autorités sanitaires de santé américaines et européennes bien que de nombreux candidats prometteurs soient en cours d'étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. SYRJÄNEN K, SYRJÄNEN S, LAMBERG M *et al.* Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement

in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*, 1983;12:418-424.

2. GALE N, POLIAK M, ZIDAR N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol*, 2017;11:23-32.
3. CHATURVEDI AK, ANDERSON WF, LORTET-TIEULENT J *et al.* Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*, 2013;31:4550-4559.
4. PORCEDDU SV. A TNM classification for HPV+ oropharyngeal cancer. *The Lancet Oncology*, 2016;17:403-404.
5. HANDLER MZ, HANDLER NS, MAJEWSKI S *et al.* Human papillomavirus vaccine trials and tribulations. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:743-756.
6. BERNARD HU, BURK RD, CHEN Z *et al.* Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 2010;401:70-79.
7. FORMAN D, DE MARTEL C, LACEY CJ *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F12-23.
8. SKINNER SR, WHEELER CM, ROMANOWSKI B *et al.* Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVaNE study. *Int J Cancer*, 2016;138:2428-2438.
9. DE MARTEL C, PLUMMER M, VIGNAT J *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type: Worldwide burden of cancer attributable to HPV. *Int J Cancer*, 2017;141:664-70. doi:10.1002/ijc.30716.

10. ZUR HAUSEN H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*, 1976;36:794.
11. VAN MONSJOU HS, BALM AJM, VAN DEN BREKEL MM *et al*. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise? *Oral Oncol*, 2010;46:780-785.
12. MARUR S, D'SOUZA G, WESTRA WH *et al*. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*, 2010;11:781-719.
13. AUGUSTIN J, OUTH-GAUER S, MANDAVIT M *et al*. Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunohistochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA in situ hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. *Hum Pathol*, 2018;78:63-71.
14. MIRGHANI H, BELLERA C, DELAYE J *et al*. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol*, 2019;61:89-94.
15. ST GUILY JL, JACQUARD AC, PRÉTET JL *et al*. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J Clin Virol*, 2011;51:100-104.
16. WOOD ZC, BAIN CJ, SMITH DD *et al*. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature. *J Gen Virol*, 2017;98:519-526.
17. PICKARD RKL, XIAO W, BROUTIAN TR *et al*. The Prevalence and Incidence of Oral Human Papillomavirus Infection Among Young Men and Women, Aged 18-30 Years. *Sex Transm Dis*, 2012;39:559-566.
18. GILLISON ML, BROUTIAN T, PICKARD RKL *et al*. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*, 2012;307:693-703.
19. SMITH EM, RITCHIE JM, SUMMERSGILL KF *et al*. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*, 2004;108:766-772.
20. ANG KK, HARRIS J, WHEELER R *et al*. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010;363:24-35.
21. GILLISON ML, D'SOUZA G, WESTRA W *et al*. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:407-420.
22. SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 1953;6:963-968.
23. GOLDENBERG D, BEGUM S, WESTRA WH *et al*. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*, 2008;30:898-903.
24. BEGUM S, WESTRA WH. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck is a Mixed Variant That Can be Further Resolved by HPV Status. *Am J Surg Pathol*, 2008;32:1044-1050.
25. RUTTKAY-NEDECKY B, JIMENEZ J, MARIA A *et al*. Relevance of infection with human papillomavirus: The role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (Review). *Int J Oncol*, 2013;43:1754-1762.
26. BADOUAL C, TARTOUR E, ROUSSEL H *et al*. [HPV (Human Papilloma Virus) implication in other cancers than gynaecological]. *Rev Med Interne*, 2015;36:540-547.
27. LEWIS JS, BEADLE B, BISHOP JA *et al*. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 2018;142:559-597.
28. O'RORKE MA, ELLISON MV, MURRAY LJ *et al*. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 2012;48:1191-1201.
29. HUANG SH, XU W, WALDRON J *et al*. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol*, 2015;33:836-845.
30. MIRGHANI H, BLANCHARD P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol*, 2018;8:4-11.
31. HERRERO R, QUINT W, HILDESHEIM A *et al*. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE*, 2013;8:e68329.
32. GRÜN N, ÄHRLUND-RICHTER A, FRANZÉN J *et al*. Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013-2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. *Infect Dis (Lond)*, 2015;47:57-61.
33. SCHLECHT NF, BURK RD, NUCCI-SACK A *et al*. Cervical, anal and oral HPV in an adolescent inner-city health clinic providing free vaccinations. *PLoS ONE*, 2012;7:e37419.
34. EL-NAGGAR AK, CHAN JKC, GRANDIS JR *et al*. WHO classification of head and neck tumours. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

C. Badoual a déclaré les liens d'intérêts suivants : MSD, BMS, AstraZeneca, Sanofi, Roche (congrès, board, oratrice).
Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Endométriose

Traitement médical des endométrioses

RÉSUMÉ : Le traitement médical de l'endométriose a été simplifié et codifié par les dernières recommandations de l'HAS et du CNGOF. Le traitement médical de 1^{re} intention concerne les pathologies douloureuses et/ou handicapantes. Il associe l'hormonothérapie (estroprogestatifs, stérilet) aux AINS et antalgiques pour une durée prolongée après bilan, évaluation des risques thromboemboliques et prise en compte des effets secondaires dont il sera nécessaire d'informer les patientes.

Le traitement médical de 2^e intention recommande les microprogestatifs en continu après essai infructueux d'une contraception estroprogestative ou du DIU pendant 6 mois, ou en cas de non-indication du 1^{er} schéma.

Les nouveaux traitements n'ont pas apporté suffisamment de preuves de leur efficacité pour être recommandés. Des traitements adjuvants peuvent être proposés pour améliorer les conditions de vie de ces patientes et proposer une prise en charge globale de chacune dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire, regroupant des compétences complémentaires pour soigner les souffrances physiques et psychologiques de ces personnes.



B.-F. DERREUMAUX
Cabinet de Gynécologie, PARIS.

Le traitement médical de l'endométriose a été clarifié et simplifié par les nouvelles recommandations de l'HAS, parues en décembre 2017. Ces recommandations de bonne pratique (RBP) ont été élaborées à partir de l'expérience professionnelle d'experts reconnus et par l'intégration d'informations collectées par les associations de patientes dont la médiatisation, croissante depuis quelques années, modifie la perception de cette affection.

La reconnaissance de l'expérience des patientes permettra peut-être de mieux comprendre l'évolution et les réactions parfois déroutantes aux traitements médicaux classiques, car l'endométriose est une affection multifactorielle dépendant de facteurs hormonaux, génétiques, psychiques et environnementaux, dont l'expression physique est polymorphe et variable.

■ Généralités

Définie histologiquement par la présence de glandes ou de stroma endométrial

en dehors de l'utérus, l'endométriose concerne environ 10 % de la population féminine mondiale en âge de procréer, indépendamment de toute race et de toute ethnie, 50 % des douleurs abdomino-pelviennes et 40 % des infertilités. Décrite sans être identifiée depuis l'Antiquité, sa prévalence est très variable mais ne semble pas se majorer. Son diagnostic est devenu plus aisé depuis la modernisation et la performance des outils diagnostiques récents.

Observée entre la puberté et la ménopause, l'endométriose répond de façon variable et parfois imprévisible aux différents traitements. Qu'ils soient médicaux ou chirurgicaux, ces traitements ont une action symptomatique suspensive, rarement curative, qui incite à considérer cette pathologie non plus seulement comme la simple association de symptômes gynécologiques douloureux (dysménorrhées, dyspareunies, dyschésies, dysuries, dysfertilité, cruralgies, pudendalgies, douleurs abdomino-pelviennes), mais aussi comme un processus plus général et plus complexe impliquant les régulations du système

nerveux, du système hormonal et du système immunitaire de la personne. C'est pourquoi seront exposés, dans une 1^{re} partie, les principes du traitement médical faisant consensus actuellement pour les endométrioses (profondes, superficielles, adénomyoses) et, dans une 2nde partie, seront présentées des thérapies adjuvantes dont l'utilité n'est pas à négliger du fait de l'expérience du terrain et des résultats thérapeutiques parfois déroutants pour les traitements classiques.

Polymorphe, l'endométriose peut être observée chez des femmes indolores et fertiles, et évoluer à différents degrés vers des formes chroniques et douloureuses. Seules devront être traitées les formes ayant un retentissement fonctionnel (douleurs, infertilité) ou entraînant l'altération du fonctionnement d'un organe.

La prévalence et l'intensité des douleurs sont souvent indépendantes de l'importance et de la localisation des lésions, souvent associées à l'état émotionnel et affectif des patientes. Elles peuvent être expliquées par des différences individuelles de nociception, d'hypersensibilité et d'hyperréactivité d'origine centrale. Des phénomènes d'"hypersensibilisation pelvienne" peuvent amplifier le ressenti de la douleur et compliquer son analyse. Ils peuvent s'accroître avec la chronicité et l'ancienneté de l'affection. Ils sont fréquemment observés dans un tableau d'hypersensibilité plus général.

Les lésions ectopiques hémorragiques, typiques de l'endométriose, libèrent de façon cyclique d'importantes quantités de facteurs de croissance et de cytokines qui favorisent la constitution d'adhérences pouvant s'ajouter à celles des chirurgies itératives. La progression des lésions profondes suit fréquemment les trajets des troncs nerveux, qui peuvent être infiltrés.

Pluri-symptomatique, l'endométriose, lorsqu'elle se chronicise, peut avoir un

retentissement physique, psychique et socio-professionnel préjudiciable à la qualité de vie personnelle des patientes et à leur évolution professionnelle. La prise en charge de ces personnes doit être envisagée sur le long terme dans le cadre de centres spécialisés regroupant plusieurs disciplines aux compétences complémentaires : médicales, chirurgicales, physiothérapeutiques, somato-psychiques et corporelles.

■ Éléments de diagnostic

Suspecté sur la présence ou l'association de symptômes évocateurs en périodes menstruelles (dysménorrhées dont l'intensité dépasse 8 à l'EVA et résistantes aux antalgiques de niveau 1, souvent associées à un absentéisme ou à l'éviction scolaire ; dyspareunies profondes ; dyschésies à recrudescence cataméniale ; dysuries chroniques ou menstruelles ; hypo ou infertilité ; neuropathies périphériques à type de sciatgies, cruralgies, pudendalgies) et évalué par des questionnaires spécifiques (EHP 30, EHP5, SF36) appréciant le retentissement sur la qualité de vie, le diagnostic d'endométriose sera orienté par l'examen gynécologique (nodule vaginal bleuté, nodules douloureux sur les ligaments utérosacrés et dans le cul-de-sac de Douglas, utérus rétroversé et sensible, adhérences douloureuses) et confirmé par l'échographie pelvienne endovaginale (examen de 1^{re} intention) et/ou par l'IRM pelvienne (examen de 2^e intention). Pratiqués et interprétés par des spécialistes référents, ils apportent des renseignements différents et complémentaires.

Les examens complémentaires de 3^e intention seront réservés aux spécialistes de ces centres qui les envisageront en fonction des lésions et de leurs localisations : écho-endoscopie rectale (pour les localisations recto-sigmoïdiennes), coloscanner (pour les localisations coliques), coloscopie éventuelle (pour les diagnostics différentiels), urétéro-

cystoscopie, échographie rénale et/ou IRM (pour les atteintes de l'arbre urinaire). La coelioscopie diagnostique n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic. Elle sera réservée pour les dossiers où les examens complémentaires classiques ne sont pas concluants ou pour les cas de lésions atypiques qui pourraient être identifiées par des biopsies dirigées.

C'est seulement au terme d'un bilan exhaustif que pourront être proposées les différentes alternatives thérapeutiques médicales ayant fait consensus dans la communauté médicale spécialisée.

Le traitement médical doit toujours être proposé et testé en 1^{re} intention, hors urgence chirurgicale, et suffisamment prolongé pour pouvoir réaliser un nouveau bilan lésionnel au bout de quelques mois.

En l'absence de symptômes évocateurs d'endométriose profonde et de souhait de grossesse, la contraception hormonale sera proposée en premier pour une durée variable mais prolongée. Des signes d'endométriose profonde, d'endométriose ou un désir de grossesse nécessiteront un bilan approfondi (examens de 2^e et 3^e intention) pour choisir les meilleures alternatives thérapeutiques.

Dans tous les cas, il est recommandé d'expliquer aux patientes les bénéfices et les risques potentiels de chaque traitement, de les informer sur la fréquence des récurrences et du retentissement potentiel sur la fertilité, en écoutant leurs attentes, leur expérience et leur histoire personnelles.

Traitement médical non hormonal pour l'endométriose douloureuse

1. Antalgiques de niveau 1

Le traitement est purement symptomatique, d'efficacité relative, limitée et ponctuelle. Il s'agit souvent d'auto-

Endométriose

médication personnelle, familiale ou parapharmaceutique mais qui peut ne pas être dénuée d'effets secondaires :

- paracétamol : ne pas dépasser 3 g par jour ; contre-indication en cas d'hypersensibilité ou d'insuffisance hépatocellulaire ;
- phloroglucinol : cp à 80 mg, lyoc à 80 et 160 mg ; 3 à 6 cp de 80 mg par jour ;
- tiémonium : 2 à 6 cp par jour ; non remboursé ; contre-indication pour les glaucomes.

2. Antalgiques de niveau 2 et 3

Leur utilisation doit être ponctuelle et exceptionnelle, en respectant les contre-indications :

- tramadol : 1 à 6 cp par jour ;
- néfopam : 1 à 3 IM ou IV/j ;
- opioïdes faibles (association paracétamol/poudre d'opium/caféine : 1 à 4 cp/j ; méthylsulfate de tiémonium : ½ cp × 1 à 2 fois/j) ;
- codéinés : 1 à 3 cp/j.

3. AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces sur les dysménorrhées de par leur activité anti-prostaglandine, mais leur prescription au long cours n'est pas recommandée en raison de leurs effets secondaires digestifs et rénaux. Ils devront être utilisés ponctuellement en fonction de la sensibilité et des antécédents de la personne, et de l'expérience de la communauté médicale :

- ibuprofène : 1 à 3 cp/j ;
- flurbiprofène : 1 à 3 cp/j ;
- naproxène : 1 à 3 cp/j ;
- acide méfénamique : 1 à 4 cp/j ;
- fénoprofène : 1 à 3 cp/j ;
- diclofénac : 1 à 3 cp/j ;
- néfopam : 1 à 3 IM ou IV/j.

4. Autres traitements à visée antalgique

Les douleurs neuropathiques (sciatalgies, cruralgies, pudendalgies) devront être traitées spécifiquement. Les douleurs pelviennes chroniques peuvent

être améliorées par gabapentine (1 à 3 cp de 300 mg/j) ou par amitriptyline (12,5 mg à 150 mg/j à doses progressives en éliminant les contre-indications : glaucome, infarctus, IMAO).

La composante organique dans les douleurs de l'endométriose n'est pas la seule responsable des phénomènes algiques. Il est souvent très difficile de les dissocier de la composante psychique. Douleurs organiques, douleurs psychiques, lesquelles prédominent, lesquelles initient les secondes ? Les situations sont généralement complexes et peuvent être compliquées par un terrain d'hypersensibilité acquise ou réactionnelle.

Traitement hormonal de l'endométriose douloureuse

1. Traitement hormonal de 1^{re} intention

Le traitement hormonal de l'endométriose douloureuse en 1^{re} intention doit recommander la prescription d'estroprogestatifs à visée contraceptive ou le stérilet intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg.

>>> Les contraceptifs estroprogestatifs réduisent significativement les douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques) et le volume menstruel par leur effet antigonadotrope, par la réduction du flux menstruel et peut-être par une action anti-implantatoire des cellules. Leur effet est peu dépendant des dosages d'éthinylestradiol (EE) (20 à 35 mg) et leur prescription peut être discontinuée ou de préférence continue. Cette dernière réduit les conséquences anémiques des ménorragies menstruelles mais ne permet pas toujours d'éviter la survenue de *spottings* au bout de quelques mois. Une contraception monophasique avec arrêts réguliers de 7 jours peut alors être conseillée temporairement. Une prescription complémentaire par acide tranexamique peut être utile pendant quelques jours.

Le choix d'estroprogestatifs est important et varié : 15, 20 ou 30 µg d'EE ou patch. On préférera les produits de 2^e génération du lévonorgestrel. Les autres progestatifs sont dits de 3^e génération : norgestimate, désogestrel, gestodène, norelgestromine, étonogestrel. Les derniers sont dits de 4^e génération : diénogest, acétate de nomégestrol, drospirénone, acétate de chlormadinone.

>>> Le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel à 52 mg peut être proposé en 1^{re} intention en alternative aux contraceptions estroprogestatives. Le choix sera déterminé par les contre-indications, les effets secondaires indésirables, les antécédents et l'opinion de la patiente. Ce traitement sera particulièrement pertinent en cas d'adénomyose utérine associée ou isolée. Favorisant une atrophie glandulaire endométriale, il augmente l'apoptose et l'action locale anti-inflammatoire. Peu efficace sur l'endométriose extra-pelvienne, il est actif sur l'endométriose douloureuse profonde.

>>> L'anneau contraceptif vaginal est efficace sur les dysménorrhées et les localisations recto-vaginales. Moins dosé en estroprogestatif (15 µg), il peut être maintenu localement en continu.

Dans tous les cas, la prescription d'une contraception orale progestative ne pourra être conseillée qu'après bilan biologique complet, estimation du risque thromboembolique et connaissance des antécédents.

2. Traitement médical hormonal de 2^e intention

Les traitements hormonaux de 2^e intention seront proposés après l'essai infructueux des estroprogestatifs ou du DIU pendant 3 à 6 mois, ou en cas de non-indication :

>>> Microprogestatifs en continu : désogestrel, lévonorgestrel. La contraception au désogestrel améliore favorablement la symptomatologie douloureuse,

même pour l'atteinte de la cloison recto-vaginale, mais l'effet antigonadotrope, moins puissant que celui des estroprogestatifs, ne permet pas de la conseiller en 1^{re} intention. Néanmoins, elle pourra être conseillée aux très jeunes filles, malgré les désagréments des *spottings* fréquents.

>>> L'implant à l'étonogestrel : son efficacité et sa tolérance sont appréciées par les patientes avec une amélioration des scores d'EVA en 6 à 12 mois. Des "centres d'excellence" seraient proposés (par le fabricant) dans certains centres hospitaliers sous la responsabilité de médecins référents.

>>> Les macroprogestatifs ayant reçu l'AMM pour l'endométriose sont le diénogest (valérate d'estradiol/diénogest, diénogest 2 mg en continu, effet prolongé pendant quelques mois après arrêt, non remboursé), l'acétate de chlormadinone (en continu ou 21/28 j, pas d'effet vasculaire connu, pas efficace à 5 mg), la médrogestone (2 à 3 cp/j, en continu ou 21/28 j) et l'acétate de médroxyprogestérone (IM profonde toutes les 4 semaines, à réserver aux patientes incapables de suivre un traitement quotidien).

>>> Les macroprogestatifs sans AMM pour l'endométriose sont l'acétate de nomégestrol (5 mg, 1 cp/j), la promégestone (0,5mg, 1 cp/j), la dydrogestérone (2 à 3 cp/j) et l'acétate de cyprotérone (50 mg, 1 cp/j).

En raison de leur puissante activité antigonadotrope et hypotrophiante sur le tissu endométrial, ces traitements ont une efficacité appréciable sur les douleurs de l'endométriose, mais leurs effets secondaires doivent toujours être évalués par rapport aux avantages attendus. Il n'existe pas d'essai comparatif entre les différents progestatifs, seuls certains produits ont fait l'objet d'études dans cette indication.

Une étude de la CNAM (2006-2015) a montré que le risque de développement d'un méningiome est multiplié par 7 au-delà de 6 mois d'utilisation de l'acé-

tate de cyprotérone à 25 mg/j, obligeant à une surveillance radiologique par IRM et à respecter les AMM.

>>> Le danazol (200 mg, 3 à 4 cp/j) : effet atrophiant puissant mais effets androgéniques marqués, la voie vaginale serait mieux supportée.

>>> Les agonistes de la GnRH : triptoréline (voie SC, 11,5 mg), leuproréline (voie SC, 11,5 mg), nafaréline (voie nasale 2 fois/j), goséréline (implant SC à 3,6 mg). Ils sont très efficaces sur les dysménorrhées et réduisent les douleurs de 3 à 6 points (EVA) en moins d'une année, induisant rapidement une anovulation, une hypoestrogénie et une atrophie endométriale avec aménorrhée. Fortement antigonadotropes, leurs effets secondaires (ménopause artificielle, hypoestrogénie, déminéralisation secondaire, etc.) doivent être prévenus par une "add-back therapy".

L'association d'un estrogène à un macroprogestatif a un effet supérieur sur la déminéralisation à celui d'un progestatif seul. Leur prescription doit être limitée dans le temps (6 à 12 mois) et non conseillée aux jeunes filles.

La régression des lésions anatomiques est très sensible mais elle n'est pas durable et cesse avec la fin de la prescription, sans action sur les adhérences. Néanmoins, leur utilisation peut être envisagée en préopératoire lorsqu'une chirurgie lourde est décidée, mais elle ne doit pas être systématique.

Leur prescription postopératoire diminuerait les douleurs postopératoires mais n'apporterait aucun bénéfice à long terme (5 ans) sur les récidives.

Endométriose chez l'adolescente

Une contraception estroprogestative doit être prescrite chez l'adolescente en l'absence de contre-indication.

Les GnRH ne doivent pas être prescrits en 1^{re} intention. Dans tous les cas avant 16 ans, il ne faut pas dépasser 12 mois de prescription et toujours associer une *add-back therapy* pour prévenir la baisse de la densité osseuse.

Endométriose et ménopause

Les auteurs classiques affirmaient que l'endométriose s'éteignait avec la ménopause. La réalité est désormais souvent différente : elle se complexifie avec la présence de pathologies à caractère auto-immun, souvent décelables avant l'installation de la ménopause. Les stratégies thérapeutiques devront être coordonnées avec les spécialités concernées : rhumatologie, endocrinologie, immunologie, dermatologie, hématologie.

Nouveaux traitements pour l'endométriose

Ils n'ont pas apporté suffisamment de preuves de leur efficacité pour être recommandés et restent du domaine de la recherche et de l'expérimentation.

1. Inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole)

Ils inhibent la sécrétion périphérique des estrogènes. Leur association à un traitement antigonadotrope (progestatif ou GnRH + Ca + vitamine D) a une réelle efficacité locale et systémique, mais les effets secondaires rendent leur utilisation délicate.

2. SPRM

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) tels que la mifépristone (RU 486) ont montré une réelle efficacité sur la réduction des dysménorrhées et des ménorragies, induisant rapidement une aménorrhée. Cependant, certains effets secondaires graves observés avec l'ulipristal, tels que des atteintes

Endométriose

hépatiques sévères, incitent à la plus grande prudence, à le réserver au traitement de certains fibromes et à continuer les recherches.

3. Antagonistes de la GnRH (cétrorélix, ganirélix, élagolix)

Utilisés dans les services spécialisés pour retarder le pic d'hormone lutéinisante (LH), ces produits réduiraient les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non cycliques en quelques mois, au prix d'effets secondaires non négligeables (céphalées, bouffées vasomotrices, baisse de la densité osseuse). L'élagolix est autorisé aux États-Unis depuis 2018 mais le coût en limitera l'usage.

4. Analogues de la GnRH (goséréline)

En postopératoire, l'association de la goséréline et de l'anastrazole permettrait de réduire les récurrences à 2 ans.

5. SERM (raloxifène)

Utilisé dans le traitement de l'ostéoporose, ce produit réduirait les douleurs mais sa prescription n'est pas recommandée par l'HAS en postopératoire d'une chirurgie de l'endométriose car son action ne semble pas favorable sur l'évolution à long terme de cette pathologie.

6. Anti-TNF α (Infliximab)

Anticorps monoclonal chimérique utilisé pour réduire les processus inflammatoires, ce produit n'apporte pas de bénéfice réel sur la réduction des douleurs et des lésions dans l'état actuel des expérimentations.

Traitement hormonal et chirurgie de l'endométriose

Dans tous les cas, les recommandations de l'HAS sont simples et claires : pas de traitement hormonal systématique préopératoire en cas d'urgence chirurgicale.

En postopératoire, le traitement hormonal (COP, DIU) permet de réduire les récurrences douloureuses et peut être prescrit en continu s'il n'y a pas de désir de grossesse. Ce conseil vaut aussi en postopératoire d'endométriose.

Traitements adjuvants

Pathologie chronique complexe et multifactorielle, l'endométriose est parfois déroutante. Sa prise en charge ne peut plus être uniquement médicamenteuse et le recours à des thérapeutiques d'appoint est parfois nécessaire pour améliorer le quotidien de ces patients. Le retentissement sur la vie personnelle, sociale et professionnelle peut parfois créer un réel handicap qui doit être pris en compte par l'équipe médicale spécialisée.

La réactivation de la maladie à l'interruption des traitements, mais aussi quelquefois pendant ceux-ci, et les récurrences fréquentes au décours ou à distance des traitements médicaux et chirurgicaux justifient une réflexion plus large et plus approfondie sur les racines de cette affection et sur sa prise en charge technique et humaine.

Dans bien des cas, les patientes n'ont pas attendu les conseils des praticiens pour essayer de soulager leurs maux et elles se sont spontanément rapprochées des associations, des forums, de leurs amies, de leurs collègues ou de leurs pharmaciens pour partager leurs angoisses et leur désarroi, et mettre en commun leurs expériences douloureuses.

Aucune de ces pratiques ou techniques "adjuvantes" ne peut guérir l'endométriose individuellement, mais chacune peut contribuer à apporter un certain soulagement, permettre des phases de relais entre les différents traitements médicaux pharmaceutiques, offrir une alternative non dénuée d'une certaine efficacité aux femmes qui refusent les traitements hormonaux (ou chirurgi-

caux) ou ne les supportent pas. Elles n'ont pas fait l'objet d'études permettant d'apprécier ou de comparer leur efficacité, mais elles peuvent apporter une aide ponctuelle à ne pas négliger dans certains cas, utile à connaître.

L'éventail du choix étant assez large, il sera présenté ici succinctement et détaillé dans un prochain article.

1. Techniques physiques à visée antalgique

Il existe diverses techniques visant à réduire la douleur :

- les ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU) : utilisés par une équipe lyonnaise pour le traitement des endométrioses rectales ;
- les électrostimulateurs externes : la neurostimulation externe transcutanée (TENS) utilise des courants électriques de faible intensité pour bloquer le passage de l'information nociceptive vers le cerveau. Plusieurs modèles sont en vente, certains partiellement pris en charge (TENS ECO 2, INOVO, COMPEX, LIVIA, BLUETENS) ;
- l'acupuncture, l'auriculothérapie (avec ou sans électrostimulation) ;
- les bouillottes chaudes ou poches de glace : selon la réactivité des personnes et le type de douleurs, souvent en alternance.

2. Traitements alternatifs

De nombreux traitements alternatifs existent, parmi lesquels :

- la phytothérapie, l'aromathérapie, la gemmothérapie : les principes actifs des plantes sont concentrés sous forme de gélules, d'huiles essentielles ou de macérâts et conseillés pour leur action antiestrogène (gattilier), décongestionnante (alchémille, vigne rouge, marron d'Inde, hamamélis), anti-inflammatoire (curcuma, harpagophytum, cassis, bouleau, framboisier), antiproliférative (gui), antigonadotrope (grémil), sédative pour le système nerveux (valériane, passiflore) ;

POINTS FORTS

- Traitement (de 1^{re} intention) des formes douloureuses ou invalidantes par contraceptifs OP ou par stérilet à la progestérone.
- Possibilité de traitement (de 2^e intention) par microprogestatifs en continu si échec ou non-indication du 1^{er} schéma.
- Prescriptions de longue durée après bilan, élimination des contre-indications et information des patientes sur les effets secondaires dans le temps.
- Intérêt de prendre en compte la souffrance psychologique ainsi que le retentissement sur la vie professionnelle et sociale de la personne.
- Possibilité de conseiller des thérapeutiques adjuvantes pour améliorer le confort de vie des patientes.
- Intérêt de regrouper les différentes compétences professionnelles au sein d'équipes pluridisciplinaires compétentes.

– l'homéopathie : elle n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette affection mais elle peut apporter une certaine aide aux personnes hypersensibles ou intolérantes aux traitements classiques ;
– les thérapeutiques antioxydantes et la micronutrition : un stress oxydant majoré et pathologique apparaît dans les endométrioses profondes. Une amélioration des douleurs et de l'état général peut être attendue en quelques mois par le conseil de mesures diététiques appropriées et de molécules atténuant le stress oxydatif (palmitoylethanolamide, N-acétyl-L-cystéine, resvératrol, Endometix).

3. Thérapeutiques corporelles et comportementales

Certaines techniques sont à visée physique et psychique pour réduire les effets du stress et réguler le fonctionnement du système nerveux : relaxation, respiration abdominale, yoga, sophrologie, hypnose, EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*), méditation de pleine conscience, cohérence cardiaque. D'autres techniques physiques prennent

en soin la charpente ostéo-musculo-ligamentaire pour favoriser la reconnexion des patientes avec leur corps : massages, kinésithérapie, ostéopathie, fasciathérapie, cures thermales, toutes danses dont les danses de salon et le tango argentin.

4. Travail et accompagnement psychologique

Cette étape est importante et indispensable pour renforcer l'effet des techniques de régulation du système nerveux, activer les processus de résilience des personnes, désactiver les foyers de stress post-traumatique, accompagner les phases anxio-dépressives, aider à la verbalisation des souffrances et chocs refoulés, renforcer la narcissisation du sujet et la reconstruction de son Moi, lui permettre de se reconnecter avec ses désirs et l'affirmation de son féminin. Ce travail est délicat, précis et long. Il ne peut être confié qu'à des professionnels confirmés et expérimentés, compétents pour les principales techniques de psychologie comportementale, de psychologie clinique, de psychosomatique et/ou de psychanalyse.

Conclusion

N'ayant pas toujours de conséquences pathologiques, l'endométriose ne doit être traitée que si elle est responsable de douleurs significatives, du dysfonctionnement d'un organe et/ou d'une fonction de reproduction. Excepté quelques cas et les urgences chirurgicales, le traitement des endométrioses doit d'abord être médical et suffisamment prolongé. Reposant sur une hormonothérapie de longue durée, il doit respecter une prescription rigoureuse en fonction des contre-indications et des effets secondaires dont il faudra informer les patientes.

Principalement symptomatique, le traitement médical des endométrioses douloureuses, comme le traitement chirurgical, est davantage suspensif que définitivement curatif. Les rechutes sont fréquentes à plus ou moins long terme. Ce constat devrait imposer de repenser l'analyse systémique et les stratégies thérapeutiques concernant cette affection dont l'organisation dans le temps présente des ressemblances avec les processus auto-immuns.

Le recentrage de l'intérêt médical sur le dérèglement d'une fonction féminine et la prise en compte des événements traumatiques et/ou significativement perturbants dans l'histoire de ces patientes pourraient aider à repenser cette affection comme un processus dysfonctionnel pouvant commencer tôt et se prolonger tard dans la vie de certaines femmes, processus évolutif impliquant les systèmes nerveux, limbique et immunitaire de ces personnes par le biais de la physiologie du stress. Cela pourrait contribuer à ouvrir de nouvelles possibilités et associations thérapeutiques dans le cadre d'une prise en charge plus large et plus globale par des équipes pluridisciplinaires et complémentaires.

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

I Cancérologie

Intérêt de l'IRM pelvienne dans les cancers utérins

RÉSUMÉ : L'IRM pelvienne est indiquée dans les bilans d'extension des cancers du col utérin et dans les cancers de l'endomètre. Cette méthode d'imagerie non invasive permet de réaliser un bilan d'extension locorégionale optimal et de guider une prise en charge thérapeutique adéquate.

L'IRM n'a pas de réel rôle dans le diagnostic initial, elle est réalisée après un diagnostic anatomo-pathologique. Elle permet néanmoins une caractérisation tissulaire assez performante grâce à un contraste tissulaire élevé et grâce à l'imagerie fonctionnelle.

Les comptes rendus d'IRM doivent être standardisés avec, en conclusion, une proposition de classification FIGO pour permettre une communication optimale lors des réunions de concertation multidisciplinaires. L'IRM permet aussi d'évoquer en préopératoire les lésions myométriales atypiques comme les sarcomes utérins.



M. BENJOAR

Centre d'imagerie Manin Crimée, PARIS.

Mise en condition et réalisation de l'IRM pelvienne

L'IRM a très peu de contre-indications (pacemaker, clips intracrâniens non compatibles, sondes de neurostimulation...). Elle peut être réalisée chez la femme enceinte après avoir pesé le rapport bénéfices/risques [1]. Une claustrophobie sévère sera un obstacle difficilement franchissable. Elle peut être réalisée dans n'importe quelle période du cycle génital. Un jeûne relatif de 4 heures sera demandé aux patientes ainsi qu'un lavement rectal 2 heures avant l'examen.

Pour les bilans d'extension des cancers du col, une opacification vaginale au gel d'échographie permet une meilleure délimitation du col, du paramètre et de l'interface col-vagin. Un antispasmodique (*glucagen kit*) est injecté après la pose d'une voie veineuse périphérique. L'examen dure 20 minutes et nécessite une coopération de la patiente pour éviter des artefacts dus aux mouvements

intempestifs. L'examen va associer des séquences morphologiques T2 sans saturation de graisse dans au moins 2 plans orthogonaux associées à des séquences en coupes fines centrées sur la structure à étudier. Une séquence fonctionnelle de diffusion est systématique ainsi que les coupes en T1 avec et sans injection.

Le champ d'exploration doit s'étendre de la veine rénale gauche au bord inférieur du pubis pour ne pas méconnaître une extension ganglionnaire lombo-aortique.

Caractérisation tissulaire

L'IRM a une très bonne résolution en contraste. Le tissu tumoral malin présente une hypercellularité marquée qui se traduit par une augmentation du signal en T2: le tissu tumoral est caractérisé par un signal T2 intermédiaire (supérieur à celui du muscle et inférieur à celui de l'urine dans la vessie), soit un tissu tumoral apparaissant "gris". Il se différencie du tissu fibreux caractérisé

par un hyposignal T2. Cette différenciation est notamment intéressante pour évaluer l'extension d'une tumeur cervicale en signal T2 intermédiaire dans un stroma fibreux en franc hyposignal T2 (**fig. 1**).

La séquence de diffusion évalue le mouvement des molécules d'eau libre au sein d'un tissu. En cas d'hypercellularité tumorale, ce mouvement est restreint, il en résulte un hypersignal à haute valeur de B (gradient de diffusion à B1000-1400) et une restriction du coefficient de diffusion apparent (ADC) avec une valeur inférieure à $1 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (**fig. 2**). Les séquences de perfusion ne sont pas systématiques, en particulier dans le cancer de l'endomètre, elles permettent d'évaluer la prise de contraste du tissu tumoral en fonction du temps. L'évaluation semi-quantitative montre classiquement une prise de contraste précoce du tissu malin suivie par une fuite capillaire, ou "wash out", due à une néoangiogenèse tumorale anarchique [2]. L'analyse en T1 post-injection permet une évaluation morphologique précise des différentes structures.

■ Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin est le 2^e cancer féminin dans le monde après celui du sein. Il est le plus fréquent dans les pays en voie de développement et le 12^e en France. En 2011 en France, 2810 cas ont été rapportés. 85 % des cancers cervicaux sont des carcinomes épidermoïdes. Ce cancer est lié aux infections HPV oncogènes. Le diagnostic se fait sur l'analyse anatomopathologique des biopsies cervicales ou des pièces de conisation. La stadification FIGO clinique et IRM aide à la décision thérapeutique. La nouvelle classification FIGO 2018 intègre dorénavant l'extension ganglionnaire et sépare le stade IB en 3 sous-groupes: IB1, 2 et 3 [3].

L'examen est effectué après une opacification vaginale au gel d'échographie.

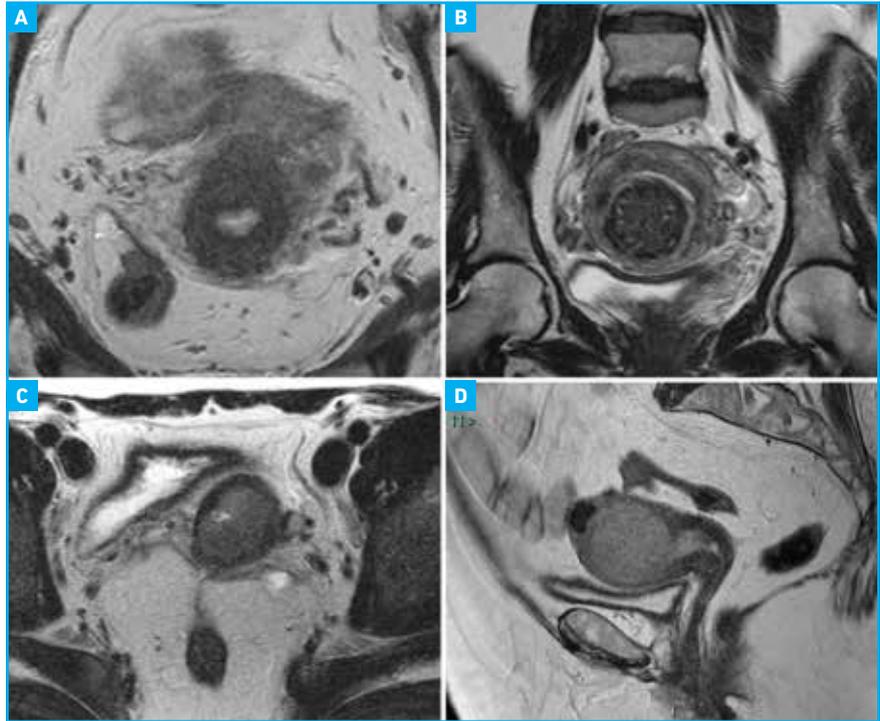


Fig. 1 : Caractérisation tissulaire sur les séquences T2 sans saturation de la graisse. **A :** col utérin normal en franc hyposignal T2; **B :** léiomyome typique en franc hyposignal T2; **C :** lésion tumorale cervicale suspecte en signal T2 intermédiaire (gris); **D :** carcinome endométrial en signal T2 intermédiaire (gris).

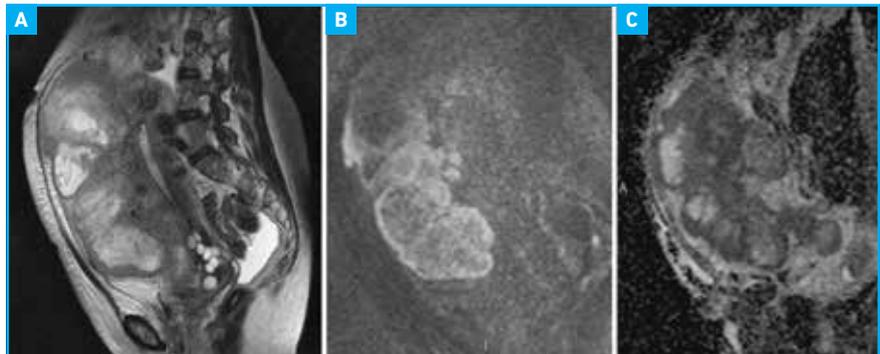


Fig. 2 : Sarcome utérin indifférencié. **A :** signal T2 intermédiaire (gris); **B :** hypersignal diffusion B1000; **C :** restriction marquée de la diffusion avec un ADC à $0,7 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Une séquence de perfusion doit être réalisée dans le cadre du suivi thérapeutique ou pour détecter de petites lésions résiduelles après conisation. La lésion tumorale apparaît en signal T2 intermédiaire avec un franc hypersignal B1000 et une restriction marquée de la diffusion. L'ADC de la tumeur a une valeur significativement plus faible que celle du col normal ($1,1 \pm 0,2$ vs $1,8 \pm 0,2$

$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [4]. La visualisation de la lésion est facilitée par l'hyposignal spontané du col.

Le compte rendu doit comporter clairement la taille tumorale dans ses 2 plus grands axes. La tumeur est délimitée sur une séquence T2. Une taille tumorale supérieure à 4 cm en IRM classera la lésion au minimum en FIGO IB3 (**fig. 3**).

Cancérologie

L'extension vaginale est suspectée en IRM par une interruption de l'hyposignal T2 de la paroi vaginale. Cette analyse est facilitée par l'opacification vaginale au gel d'échographie. L'analyse des séquences 3D réalisées après injection de gadolinium permet aussi d'apprécier l'envahissement vaginal. La précision diagnostique en IRM est évaluée à 78 %. L'extension isolée au vagin classera la lésion en FIGO IIA.

L'extension paramétriale va être recherchée sur les séquences T2 réalisées en coupes fines de 3 mm dans un plan de coupe perpendiculaire à l'axe du col utérin. L'élément clé à rechercher pour éliminer toute extension dans le paramètre est l'intégrité de l'anneau fibreux du stroma cervical en hyposignal T2. L'extension paramétriale sera affirmée en cas de rupture partielle ou totale de cet anneau, associée à la présence de tissu tumoral au sein du paramètre (*fig. 4*).

Une situation intermédiaire est plus complexe à juger : en effet, la présence d'une interruption de l'anneau fibreux sans extension du signal tumoral dans la graisse paramétriale ne permet pas d'affirmer l'extension. Néanmoins, une taille tumorale élevée supérieure à 3 cm et une tumeur très hypercellulaire avec un ADC inférieur à $0,9 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ augmentent significativement le risque de micro-invasion [5].

Une dilatation des cavités pyélocalicielles doit être systématiquement recherchée (IIIB). L'extension à la paroi pelvienne est définie par l'atteinte du péritoine pelvien latéral et de la graisse extra-péritonéale.

L'atteinte vésicale ou rectale est définie par la présence de tissu tumoral en signal T2 intermédiaire dans la paroi vésicale ou rectale ayant un hyposignal T2 physiologique (stade IVA) (*fig. 5*) [6].

L'IRM n'est pas la technique de référence pour évaluer l'extension ganglionnaire ; la diffusion ou la perfusion ne

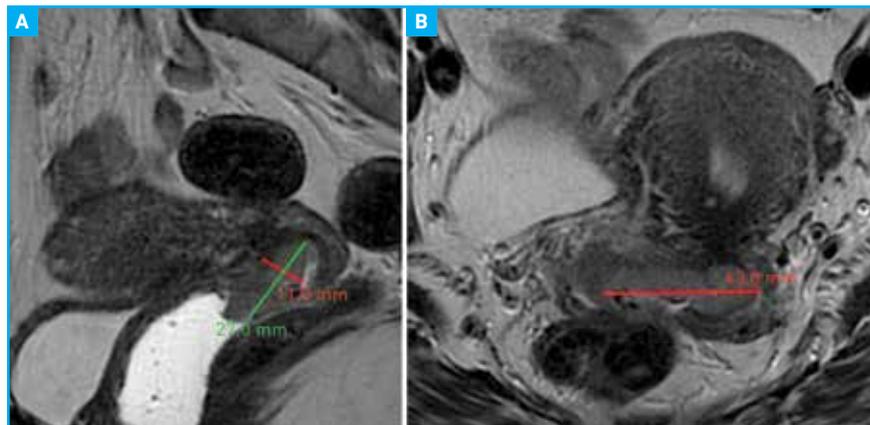


Fig. 3 : Patiente présentant un carcinome épidermoïde cervical. **A :** acquisition sagittale T2 avec opacification vaginale au gel d'échographie ; **B :** mesure du plus grand axe tumoral permettant de classer la lésion en FIGO IB3.

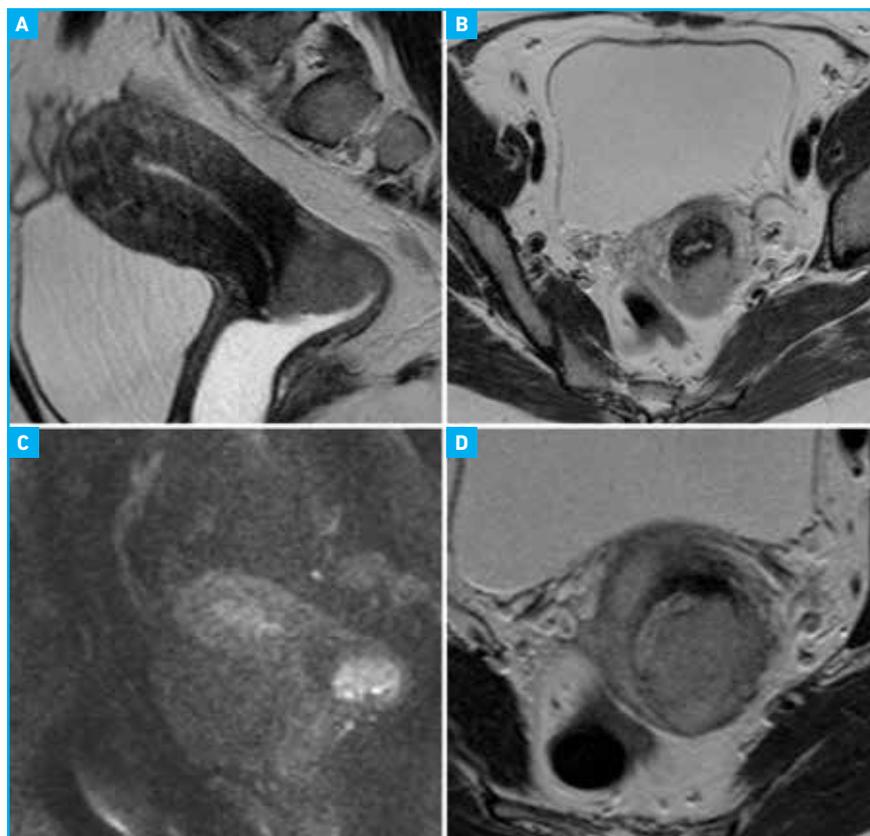


Fig. 4 : Carcinome épidermoïde cervical. **A :** la séquence sagittale T2 montre un envahissement du cul-de-sac vaginal postérieur ; **B :** la séquence axiale T2 en coupe épaisse suspecte un envahissement du paramètre gauche ; **C :** hypersignal diffusion B1000 de la lésion tumorale ; **D :** la séquence coupe fine T2 perpendiculaire au col utérin affirme l'envahissement paramétrial par la visualisation d'une rupture complète de l'anneau fibreux et la présence de spicules tumorales dans la graisse paramétriale.

permettent pas de détecter des micro-invasions. Seuls les critères morphologiques peuvent être retenus en IRM

avec un petit axe supérieur à 10 mm ou des signes de rupture capsulaire [7, 8]. En cas de cancer localement avancé > IB2,

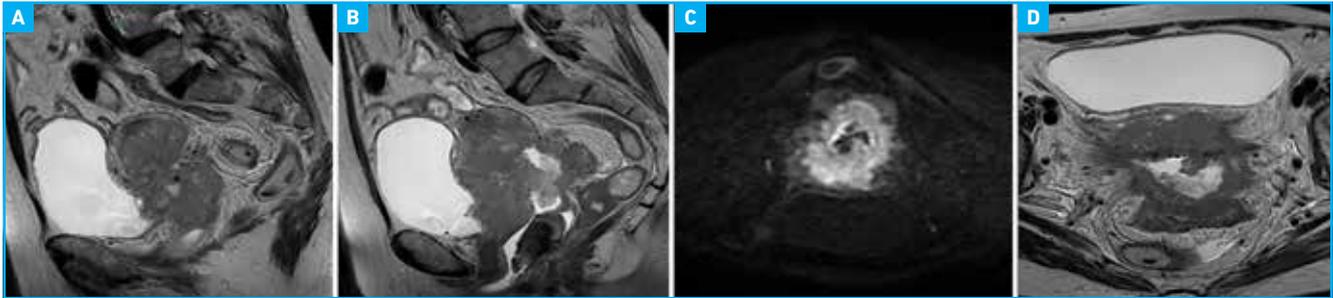


Fig. 5 : Carcinome épidermoïde stade IVA. **A et B :** envahissement de la paroi vésicale et recto-sigmoïdienne; **C :** hypersignal diffusion B1000; **D :** envahissement des paramètres distaux.

le PET-scanner, plus performant que l'IRM, a tout son intérêt. La technique de PET-IRM est en cours d'évaluation mais semble prometteuse, car elle permet une évaluation locorégionale et à distance en un seul examen [9].

Le cancer du col peut toucher des femmes nullipares ayant un désir de grossesse; un traitement par trachélectomie (résection radicale du col et des paramètres avec lymphadénectomie pelvienne) peut être proposé. Les critères IRM d'éligibilité sont stricts: une taille tumorale inférieure à 2 cm, l'absence d'extension paramétriale et un bord supérieur de la tumeur restant à plus de 5 mm de l'orifice interne du col. Cet orifice est défini en imagerie par le plan de la portion horizontale des artères utérines [10].

L'IRM joue un rôle important dans le suivi des patientes traitées par radio-chimiothérapie. Un reliquat tumoral apparaît en signal T2 intermédiaire, hypersignal diffusion et présente un rehaussement précoce après injection sur les séquences de perfusion. La combinaison de ces 3 méthodes d'imagerie permet d'augmenter significativement la performance diagnostique [11].

■ Cancer de l'endomètre

C'est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays occidentaux. Il est favorisé par l'hyperestrogénie. Une des manifestations classiques est la présence de saignements gynécologiques

post-ménopausiques associés à un épaississement endométrial anormal sur l'échographie endovaginale. On classe les carcinomes endométriaux en 2 sous-types: le type 1 (75 à 80 % des lésions) composé principalement du carcinome endométrioïde et le type 2 comprenant les carcinomes séreux, à cellules claires et les carcinosarcomes.

L'IRM est réalisée après les prélèvements histologiques et un diagnostic positif pour le bilan locorégional. Elle peut aussi être pratiquée en amont en cas d'anomalie échographique évidente chez une patiente avec un col infranchissable pour la réalisation d'une hystérocopie souple.

La lésion tumorale apparaît en signal T2 intermédiaire, hypersignal diffusion avec une restriction marquée de l'ADC. Les valeurs d'ADC sont significativement plus basses entre un carcinome

endométrial et un endomètre normal ($0,9 \pm 0,2$ vs $1,5 \pm 0,2$ 10^{-3} mm^2/s) [12]. Certaines études suggèrent même le rôle de l'IRM dans la différenciation entre les types 1 et les types 2 pour ne pas méconnaître une sous-estimation histologique lors des biopsies. En effet, les lésions de type 2 sont souvent beaucoup plus volumineuses, hétérogènes, siège de remaniements hémorragiques [13].

L'IRM permet d'évaluer efficacement la profondeur de l'envahissement myométrial et ainsi de séparer les lésions FIGO IA des lésions FIGO IB. La lésion sera étudiée en T2 sur des acquisitions coupes fines de 3 mm avec un axe perpendiculaire au corps utérin. Cette séquence a tendance à surestimer la profondeur de l'atteinte dans le myomètre. La meilleure séquence pour évaluer l'envahissement myométrial est le T1 post-injection à 2 min 30. En effet, le contraste tissulaire est maximal à ce temps (**fig. 6**).

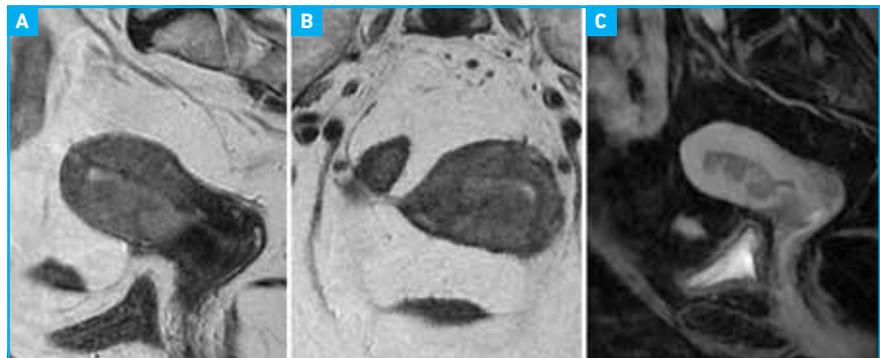


Fig. 6 : Carcinome endométrioïde stade IB. **A et B :** l'évaluation de l'envahissement myométrial est difficile sur le T2; **C :** envahissement > 50 % du myomètre facilement déterminé sur l'acquisition T1 fat Sat réalisée 2 min 30 après l'injection de gadolinium.

Cancérologie

Les séquences de diffusion haute résolution ont elles aussi montré tout leur intérêt pour évaluer l'envahissement myométrial. L'imagerie de fusion (diffusion + T2) permet une meilleure appréciation des contours de la tumeur (fig. 7) [14]. L'atteinte du col est affirmée lorsqu'il existe un réel envahissement du stroma cervical, tandis qu'une tumeur seulement prolapsée dans le col ne permet pas un classement FIGO II [15].

L'imagerie de diffusion est très performante dans la recherche d'une éventuelle carcinose péritonéale, tous les hypersignaux péritonéaux doivent être rapportés (fig. 8) [16]. L'analyse annexielle doit être faite de façon attentive. En effet, des hypersignaux diffusions anormaux ou une infiltration en signal T2 intermédiaire pourra faire classer la lésion en FIGO IIIA (fig. 9).

Comme pour le cancer du col, l'IRM n'a qu'un rôle de détection dans le bilan d'extension ganglionnaire. Seuls les critères morphologiques peuvent être retenus : un petit axe supérieur à 10 mm ou des signes de rupture capsulaire.

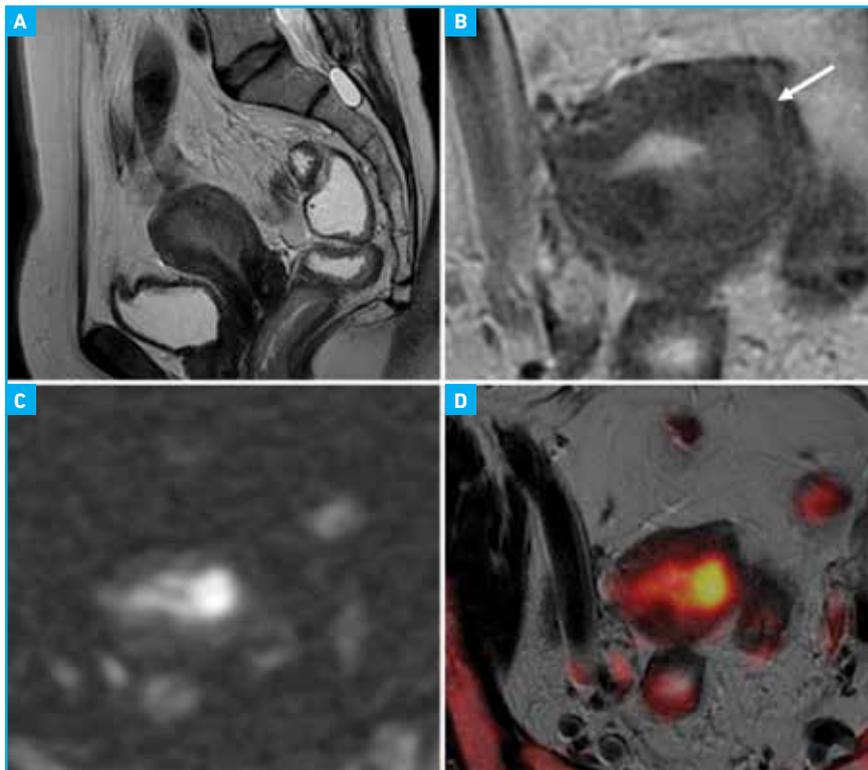


Fig. 7 : Carcinome endométrioïde. **A :** acquisition sagittale T2 ; **B :** acquisition axiale T2 coupe fine perpendiculaire au plan du corps utérin, la lésion tumorale apparaît en signal T2 intermédiaire (flèche blanche) ; **C :** séquence diffusion haute résolution ; **D :** séquence de fusion entre le T2 coupe fine et la diffusion montrant un envahissement > 50 % de l'épaisseur du myomètre : FIGO IB.

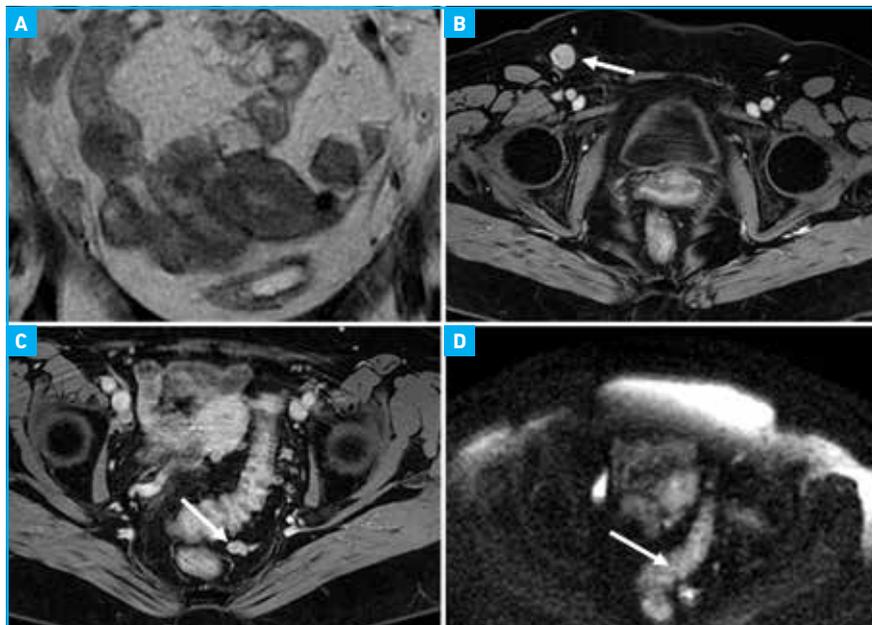


Fig. 8 : Carcinome endométrial à cellules claires. **A :** pas de tumeur résiduelle après hystérectomie ; **B :** métastase ganglionnaire inguinale droite ; **C et D :** nodule de carcinose péritonéale pararectale gauche.

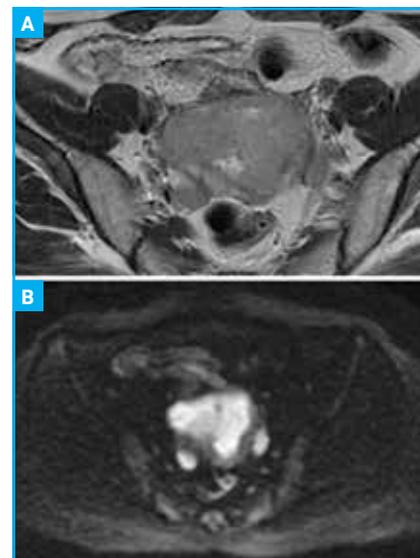


Fig. 9 : Carcinome à cellules claires avec envahissement annexiel bilatéral. **A :** séquence axiale T2 montrant les anomalies des ovaires en signal T2 intermédiaire ; **B :** anomalie de signal marquée en diffusion des ovaires (classement FIGO IIIA).

POINTS FORTS

- Les lésions tumorales apparaissent en signal T2 intermédiaire et hypersignal diffusion avec une restriction de l'ADC.
- La séquence fonctionnelle de diffusion est indispensable dans toute pathologie tumorale.
- Le compte rendu d'IRM doit être structuré et proposer un classement FIGO en conclusion.
- Des séquences en coupes fines doivent être réalisées avec un axe perpendiculaire à la structure étudiée (corps ou col utérin).
- L'ADC permet d'évoquer une lésion endométriale suspecte en cas d'hystérocopie non réalisable.
- L'IRM n'est pas performante pour la caractérisation ganglionnaire et doit être associée à un PET-scanner ou à une PET-IRM.

Caractérisation des tumeurs myométriales

L'IRM, par son analyse fonctionnelle, permet d'évoquer la présence d'une éventuelle tumeur myométriale de type sarcomateux. Un nombre important d'IRM est réalisé pour des cartographies myomateuses et la méconnaissance d'un éventuel risque de sarcome est très préjudiciable pour les patientes. Un léiomyome classique en dégénérescence hyaline apparaît le plus souvent en franc hyposignal T2 sans anomalie en imagerie de diffusion. Des signes d'alerte peuvent être soulignés au clinicien. En effet, en cas de masse myométriale supracentimétrique en signal T2 intermédiaire, sans hypersignal T1 (absence de nécrobiose), avec un franc hypersignal diffusion et une restriction marquée de l'ADC ($< 0,9 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), le diagnostic de sarcome utérin pourra être évoqué (fig. 10).

Des signes associés renforcent la confiance diagnostique : hétérogénéité du signal avec des remaniements hémorragiques, lésion non ronde et augmentation récente de taille. Les myomes cellulaires sont classiquement homogènes et présentent un ADC plus élevé $> 1 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Les myomes œdémateux, qui peuvent aussi présenter un signal T2 intermédiaire, ont quant à eux un ADC très élevé $> 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [17, 18]. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de la biopsie diagnostique en cas de suspicion de sarcome. Cette technique permettra sûrement d'éviter des hystérectomies inutiles à des femmes jeunes en âge de procréer.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAILEYGUIER C, FOURNET C, BEN HASSEN W *et al.* Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*, 2013;37:70-76.
2. YAMASHITA Y, BABA T, BABA Y *et al.* Dynamic contrast-enhanced MR imaging of uterine cervical cancer: pharmacokinetic analysis with histopathologic

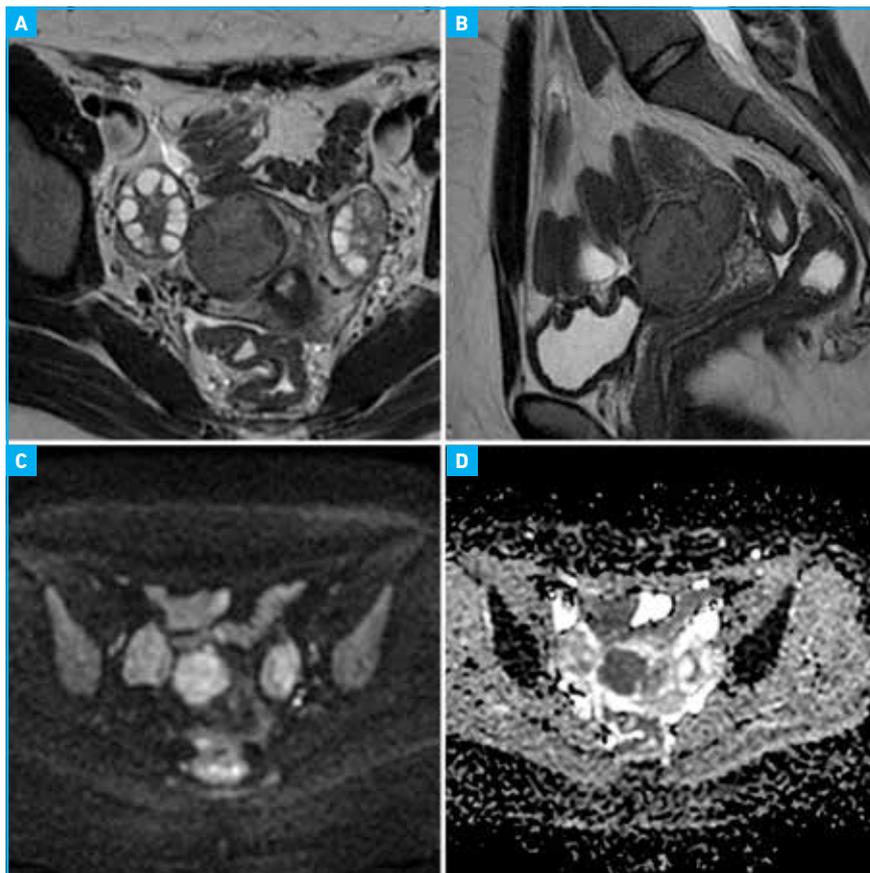


Fig. 10 : Sarcome du stroma endométrial chez une jeune patiente de 24 ans, hystérectomie faite après l'IRM confirmant le diagnostic. **A et B :** masse de contours irréguliers non ronde en signal T2 intermédiaire; **C et D :** hypersignal diffusion avec restriction marquée de l'ADC à $0,7 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

I Cancérologie

- correlation and its importance in predicting the outcome of radiation therapy. *Radiology*, 2000;216:803-809.
3. BHATLA N, BEREK JS, FREDERICS MC *et al.* Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*, 2019;145:129-135.
 4. NAGANAWA S, SATO C, KUMADA H *et al.* Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol*, 2005;15:71-78.
 5. PARK JJ, KIM CK, PARK SY *et al.* Value of diffusion-weighted imaging in predicting parametrial invasion in stage IA2-IIA cervical cancer. *Eur Radiol*, 2014;24:1081-1088.
 6. KIM SH, HAN MC. Invasion of the urinary bladder by uterine cervical carcinoma: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1997;168:393-397.
 7. SELMAN TJ, MANN C, ZAMORA J *et al.* Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2008;178:855-862.
 8. NAKAI G, MATSUKI M, INADA Y *et al.* Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gynecologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 2008;32:764-768.
 9. PINKER K, ANDRZEJEWSKI P, BALTZER P *et al.* Multiparametric [18F] Fluorodeoxyglucose/ [18F] Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography/ Magnetic Resonance Imaging of Locally Advanced Cervical Cancer for the Non-Invasive Detection of Tumor Heterogeneity: A Pilot Study. *PLoS One*, 2016;11:e0155333.
 10. LAKHMAN Y, AKIN O, PARK KJ *et al.* Stage IB1 Cervical Cancer: Role of Preoperative MR Imaging in Selection of Patients for Fertility-Sparing Radical Trachelectomy. *Radiology*, 2013;269:149-158.
 11. JALAGUIER-COUDRAY A, VILLARD-MAHJOUR R, DELOUCHE A *et al.* Value of Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging in the Detection of Pathologic Complete Response in Cervical Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Retrospective Observational Study. *Radiology*, 2017;284:432-442.
 12. FUJII S, MATSUSUE E, KIGAWA J *et al.* Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *Eur Radiol*, 2008;18:384-389.
 13. LAVAUD P, FEDIDA B, CANLORBE G *et al.* Preoperative MR imaging for ESMO-ESGO-ESTRO classification of endometrial cancer. *Diagn Interv Imaging*, 2018;99:387-396.
 14. OTA T, HORI M, ONISHI H *et al.* Preoperative staging of endometrial cancer using reduced field-of-view diffusion-weighted imaging: a preliminary study. *Eur Radiol*, 2017;27:5225-5235.
 15. HALDORSEN IS, BERG A, WERNER HMJ *et al.* Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, 2012;126:413-418.
 16. FEHNER J, THOMAS S, LENGYEL E *et al.* A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 2016;142:169-175.
 17. BARRAL M, PLACÉ V, DAUTRY R *et al.* Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. *Abdom Radiol (NY)*, 2017;42:1762-1772.
 18. VALDES-DEVEZA V, JIMENEZ MDM, SANZ-ROSA D *et al.* Preoperative diagnosis of atypical pelvic leiomyoma and sarcoma: the potential role of diffusion-weighted imaging. *J Obstet Gynaecol*, 2019;39:98-104.

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

Mise au point

Actualisation du traitement de première ligne dans l'hyperactivité de la vessie de la femme

RÉSUMÉ : Le syndrome de l'hyperactivité vésicale (HAV) est une pathologie fréquente. Le traitement vise à rétablir en premier lieu la qualité de vie. L'approche primaire est d'ordre comportemental et conservateur. L'indication aux anticholinergiques est large sous réserve de l'absence d'un glaucome à angle fermé tout en considérant les multiples effets secondaires. Pour le praticien, il sera important avant tout de penser au diagnostic et par la suite d'adapter la palette des options thérapeutiques aux besoins individuels de la patiente.



B. DEVAL, E. GRINSTEIN
Chirurgie pelvienne fonctionnelle
et oncologie, Clinique Geoffroy Saint-Hilaire,
Ramsay Générale de Santé, PARIS.

L'hyperactivité vésicale (HAV) est un syndrome défini par l'ICS (International Continence Society) comme un syndrome comprenant plusieurs symptômes appartenant au groupe des troubles irritatifs du bas appareil urinaire : survenue d'urgenterie avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associée à une pollakiurie ou une nycturie. Ce syndrome est évocateur d'une hyperactivité détrusorienne parfois mise en évidence par un examen urodynamique, mais non spécifique car pouvant également être dû à d'autres types de dysfonctionnement du bas appareil urinaire [1].

Par ailleurs, le terme d'hyperactivité vésicale idiopathique suppose qu'il n'y ait pas d'infection urinaire ni de pathologie locale organique évidente. L'objectif de cette mise à jour des terminologies et de la pathophysiologie de l'HAV est de fournir des outils cliniques pratiques pour une prise en charge selon les recommandations actuelles de la littérature.

Épidémiologie

L'HAV touche environ 17 % de la population féminine, sa prévalence augmentant

avec l'âge pour être présente chez 30 % des femmes au-delà de 65 ans [2]. Il s'agit d'une affection sous-diagnostiquée puisque seulement 27 % des patientes reçoivent un traitement et à peine 60 % consultent un médecin [3]. L'impact négatif sur la qualité de vie est supérieur en comparaison à d'autres maladies comme le diabète ou la dépression [4].

Le traitement devrait avant tout viser la diminution de l'invalidité sociale et psychologique mais, malgré les multiples options thérapeutiques et la disponibilité de nouveaux principes actifs, jusqu'à 40 % des patientes vont rester réfractaires au traitement [2].

Physiopathologie

Une HAV peut être la conséquence de lésions locales, de traumatismes du système nerveux central, d'obstructions mécaniques périphériques ou d'un dysfonctionnement neuroendocrinien. Cependant, elle reste idiopathique dans l'immense majorité des cas [5].

L'HAV est principalement la conséquence de contractions musculaires involontaires suite à une stimulation

Mise au point

de récepteurs muscariniques durant la phase de stockage. Le détrusor se contracte sous l'effet de la stimulation de récepteurs muscariniques et se relâche sous l'effet d'une stimulation sympathique sur les récepteurs β . La stimulation sympathique entraîne en revanche une contraction du sphincter urétral qui contient des récepteurs α . Durant la phase de stockage, le sympathique stimule donc le détrusor à se relâcher et provoque une contraction du sphincter urétral, tout en inhibant le système parasympathique. Le cortex cérébral intègre les informations liées au remplissage de la vessie et impose une inhibition du centre mictionnel situé au niveau du tronc cérébral.

Lorsque la vessie atteint sa capacité maximale et que les circonstances le permettent, le cortex cérébral va lever son inhibition sur le centre mictionnel, le système sympathique sera inhibé et le parasympathique va entraîner un relâchement du sphincter urétral et une contraction du détrusor.

Au niveau local, on retient des altérations du muscle lisse augmentant son excitabilité ou la destruction de la barrière urothéliale, fréquemment liées à l'âge. Au niveau central, une HAV peut être la conséquence d'une diminution de l'inhibition suprapontique ou d'une altération de la neuromodulation centrale. Ces conditions entraînent une baisse de la capacité à traiter les informations afférentes, comme par exemple un volume vésical plus important que la réalité [6].

Évaluation et diagnostic

Une bactériologie est indispensable afin d'exclure une infection urinaire basse. L'examen clinique permet d'exclure un prolapsus urogénital, une masse pelvienne compressive ou une atrophie postménopausique.

Certaines conditions médicales comme un traitement diurétique, la prise de neuroleptiques, une fonction rénale altérée,

une insuffisance cardiaque obstructive, une hyperkaliémie, un diabète sucré ou insipide, l'hypothyroïdie et des troubles d'anxiété ou de dépression, doivent être exclus. Du côté neurologique, il faudra penser avant tout à une sclérose en plaques ou à des lésions traumatiques médullaires [7].

L'anamnèse devrait être ciblée sur les circonstances comportementales, notamment la consommation de tabac, d'alcool, de caféine, de théine et l'apport hydrique quotidien. Elle peut déjà former le point de départ d'une approche thérapeutique.

Un calendrier mictionnel permet d'objectiver sur plusieurs séquences de 24 heures les apports hydriques, les volumes de vidange, la fréquence des mictions, d'éventuelles urgences et des pertes involontaires associées. Chez les patientes âgées, une investigation cognitive fonctionnelle peut être indiquée.

Une cystoscopie permettra d'éliminer une tumeur ou une lithiase intravésicale, un processus inflammatoire interstitiel ou trigonal et de visualiser des trabéculations détrusoriennes, signes anatomiques d'une "vessie de lutte" fréquemment associée à l'HAV.

Les différentes composantes d'un examen urodynamique ne sont pas indispensables mais elles permettent d'obtenir des informations précieuses :

- la cystométrie de remplissage permet de poser le diagnostic d'hyperactivité détrusorienne. Celle-ci n'est toutefois pas synonyme d'HAV car seulement 83 % des femmes avec une telle hyperactivité détrusorienne sont symptomatiques et 64 % des femmes symptomatiques ont réellement une hyperactivité détrusorienne à l'examen cystométrique [8] ;
- la débitmétrie, l'étude pression-débit et la sphinctérométrie permettent de mettre en évidence une obstruction urétrale ou une autre pathologie de la vidange.

Gestion et traitement

Traitement conservateur

Hormis des conseils simples à la base des observations faites sur le calendrier mictionnel, l'approche conservatrice comprendra la rééducation comportementale et alimentaire, la rééducation périnéale ainsi que l'entraînement vésical (*bladder training*).

Parfois, il suffit de conseiller à la patiente d'espacer ou de diminuer la consommation des substances nocives. Une réduction de l'apport hydrique journalier de 25 % diminue de manière significative les symptômes. Chez les patientes obèses, une perte pondérale permet d'améliorer significativement une incontinence urinaire [2, 5].

La physiothérapie périnéale avec *biofeedback* devrait être proposée à toutes les patientes, le renforcement des muscles du plancher pelvien permettant de regagner le contrôle en supprimant l'envie d'uriner. En particulier, l'entraînement vésical, décrit initialement par Jeffcoate et Francis en 1966, vise à rétablir le contrôle cortical central par l'intermédiaire de séquences consécutives de vidange vésicale contrôlée [9, 10].

Pharmacothérapie (tableau I)

1. Anticholinergiques

Les anticholinergiques, inhibiteurs de l'effet excitateur des efférences parasympathiques, ont pendant longtemps dominé la pharmacothérapie de l'HAV. Ils augmentent la compliance et réduisent la pression intra-vésicale ainsi que les contractions détrusoriennes. Leur efficacité a été démontrée dans de nombreuses études contrôlées par placebo [11, 12]. Le glaucome à angle fermé représente la seule contre-indication formelle. La répartition des récepteurs cholinergiques entraîne par contre des effets secondaires fréquents comme la sécheresse buccale,

Principes actifs	Évidence	Recommandation	Avantages	Inconvénients	Remarques	Contre-indications
Oxybutynine (transdermique et patch ne sont pas disponibles en France)	I	A	Dosage flexible 1/2 comprimé 3 × j	Effets indésirables limitant l'observance		Absolues <ul style="list-style-type: none"> ● Glaucome à angle fermé ● Rétention urinaire ● Occlusion Relatives <ul style="list-style-type: none"> ● Obstruction partielle de la vessie (RPM > 150 mL) ● Myasthénie traitée ● Altération de la conscience ● Fonction rénale ou hépatique réduite ● Diminution de la motilité gastro-intestinale/ constipation ● Pathologie stomato
Toltérodine	I	A	Meilleure tolérance Monodose quotidienne		Libération retardée Le plus souvent prescrite	
Fésotérodine	I	A	Dosage flexible	Sécheresse buccale fréquente à 8 mg		
Solifénacine	I	A	Supérieur à tolérodine Monodose quotidienne	Sécheresse buccale fréquente à 10 mg	M3 sélective	
Mirabégron (β3-adrénergique)	I	A	Efficacité identique Mieux toléré Monodose quotidienne	Hypertension Tachycardie	Peut être administré en association avec anticholinergiques 50 mg est la dose la plus commune Diminution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale	

Tableau I : Anticholinergiques et β3-adrénergiques.

la constipation, les troubles visuels et cognitifs. Par conséquent, la compliance est peu satisfaisante avec un taux d'échec qui s'élève à environ 20 %.

Il existe un grand nombre de substances anticholinergiques sur le marché dont les caractéristiques varient d'un produit à l'autre et permettent ainsi une adaptation individuelle selon l'efficacité, la tolérance, les comorbidités et le mode de vie de la patiente. Chez les personnes âgées et fragiles, l'utilisation des antimuscariniques nécessite une adaptation des dosages [13].

Afin de diminuer les effets secondaires, l'industrie pharmaceutique a développé des formes à libération retardée (oxy-

butynine, toltérodine, fésotérodine) et des substances sélectives (solifénacine). Récemment, l'imidafénacine, active autant au niveau pré- que post-synaptique, a été introduite sur le marché japonais. Son efficacité est comparable à la solifénacine et la tolérance semblerait supérieure [14].

2. β3-adrénergiques

Les limites liées aux anticholinergiques ont encouragé le développement de substances pharmacodynamiquement mieux ciblées. Les récepteurs adrénergiques β3 ont pu être identifiés dans le muscle détrusorien et dans l'urothélium. Par l'intermédiaire du messenger secondaire AMPc, ces substances entraînent une

relaxation du détrusor lors de la phase de remplissage, ce qui améliore la capacité vésicale sans pour autant avoir un effet contraignant sur la phase de vidange.

Deux agonistes des récepteurs β3 sont actuellement sujets d'études pharmacoscience : le mirabégron et le solabégron. L'efficacité et la sécurité d'usage à long terme du mirabégron ont été validées dans plusieurs grandes études récentes incluant plus de 1 000 patientes [15, 16].

3. Autres traitements médicamenteux

D'autres alternatives médicamenteuses aux anticholinergiques, comme la desmopressine, des antidépresseurs, les

Mise au point

antagonistes du calcium, les activateurs des canaux de potassium, la vitamine K, les antagonistes des neurokinines et les cannabinoïdes, ont été étudiées et proposées. Les données scientifiques sont néanmoins insuffisamment solides pour une recommandation dans la pratique thérapeutique.

En revanche, la combinaison d'un anticholinergique avec un β 3-adrénergique semble être une alternative intéressante, comme le démontrent des études récentes [15, 16].

4. Estrogènes

Les estrogènes améliorent la trophicité des structures anatomiques du plancher pelvien et du bas appareil urinaire. Une méta-analyse récente a conclu qu'une thérapie locale tend à améliorer les symptômes de l'HAV [17].

BIBLIOGRAPHIE

- STEWART WF, VAN ROOYEN JB, CUNDIFF GW *et al.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 2003;20:327-336.
- MILSOM I, ABRAMS P, CARDOZO L *et al.* How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 2001;87:760-766.
- MINASSIAN VA, YAN X, LICHTENFELD MJ *et al.* The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, 2012;23:1087-1093.
- BROWN JS, POSNER SF, STEWART AL. Urge incontinence: new health-related quality of life measures. *J Am Geriatr Soc*, 1999;47:980-988.
- OUSLANDER JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*, 2004;350:786-799.
- GRIFFITHS D, DERBYSHIRE S, STENGER A *et al.* Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol*, 2005;174:1862-1867.
- IRWIN DE, MILSOM I, HUNSKAAR S *et al.* Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006;50:1306-1314.
- DIGESU GA, SALVATORE S, FERNANDO R *et al.* Mixed urinary symptoms: what are the urodynamic findings? *NeuroUrol Urodyn*, 2008;27:372-375.
- DUMOULIN C, CACCIARI LP, HAY-SMITH EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;10:CD005654.
- MAJUMDAR A, HASSAN I, SALEH S *et al.* Inpatient bladder retraining: is it beneficial on its own? *Int Urogynecol J*, 2010;21:657-663.
- ABRAMS P, WEIN AJ, eds. Overactive Bladder and Its Treatments Consensus Conference. *Urology*, 2000;55:Suppl:1-84.
- NABI G, CODY JD, ELLIS G *et al.* Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(4):CD003781.
- KERDRAON J, ROBAIN G, JEANDEL C *et al.* Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol*, 2014;24:672-681.
- HUANG W, ZONG H, ZHOU X *et al.* An effective review and safety of imidafenacin for overactive bladder in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2015;47:457-464.
- CUI Y, ZONG H, YANG C *et al.* The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:275-284.
- DRAKE MJ, CHAPPLE C, ESEN AA *et al.* Efficacy and safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*, 2016;70:136-145.
- CODY JD, JACOBS ML, RICHARDSON K *et al.* Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;10:CD001405.

POINTS FORTS

- Le syndrome de la vessie hyperactive est un syndrome clinique dont le diagnostic se pose sur la base de symptômes sans qu'un bilan urodynamique préalable soit indispensable.
- La physiothérapie périnéale et l'entraînement vésical constituent des traitements efficaces et leur prescription devrait être facile et rapide.
- Les anticholinergiques restent le traitement médicamenteux de première ligne mais il existe des traitements alternatifs ou complémentaires comme les β 3-adrénergiques.

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

■ Dermatologie

Pemphigoïde de la grossesse

RÉSUMÉ : La pemphigoïde de la grossesse (PG) fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes rares. Sa physiopathologie est encore imparfaitement connue ; son développement est secondaire à une rupture de tolérance mère-fœtus contre la protéine BP180. Elle doit être évoquée devant tout tableau de dermatose inflammatoire prurigineuse de la femme enceinte, même en l'absence de bulle. Le diagnostic de certitude repose sur l'immunofluorescence directe qui met en évidence un dépôt linéaire de C3 ± IgG le long de la jonction dermo-épidermique. Du fait de son excellente sensibilité et spécificité, l'ELISA BP180 NC16A pourrait constituer une alternative diagnostique. Le traitement repose sur la corticothérapie locale ou générale selon la sévérité de la PG.

Le pronostic fœtal est globalement bon, mais la patiente et l'obstétricien doivent être informés afin de réaliser un suivi adapté en raison du surrisque de prématurité, d'hypotrophie et de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Les patientes atteintes de PG doivent également être informées du risque de rechute en post-partum immédiat, au cours des grossesses ultérieures et en cas de contraception hormonale.



V. SETA
Service de Dermatologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

■ Épidémiologie

La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune rare avec une incidence annuelle estimée entre 0,5 et 2 cas par million d'habitants (soit environ 1 cas sur 20 000 à 50 000 grossesses) [1]. Dans de rares cas, la PG peut être une dermatose paraneoplasique de tumeurs trophoblastiques, de mûles hydatiformes ou encore de choriocarcinomes [2, 3]. Dans le cas de déni de grossesse, la PG a pu révéler celle-ci [4].



Fig. 1 : Lésions annulaires avec atteinte initiale péri-ombilicale puis extension secondaire.

■ Présentation clinique

Cliniquement, la PG se manifeste par un prurit intense associé à une éruption inflammatoire. Le prurit peut précéder les lésions cutanées et parfois être l'unique symptôme de la PG. Il existe une diversité clinique avec des lésions eczématiformes, des papules urticariennes de disposition parfois annulaire, voire en cocardes, évoluant vers l'apparition évocatrice, mais inconstante, de vésicules et de bulles. Les lésions initiales touchent généralement la région péri-ombilicale et peuvent s'étendre sur l'ensemble du tégument, avec un respect habituel du visage et des muqueuses (*fig. 1 et 2*).



Fig. 2 : Atteinte acrale avec bulles tendues confluentes palmaires.

I Dermatologie

La PG peut survenir à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum immédiat, mais elle apparaît généralement au cours des 2^e et 3^e trimestres. Elle semble plus fréquente chez les multipares mais peut également survenir chez les primipares. Une poussée en période de post-partum est rapportée dans 75 à 85 % des cas. La guérison survient en quelques semaines à mois suivant l'accouchement, avec une rémission clinique chez la majorité des patientes après 6 mois, avec une durée d'évolution moyenne de 28,4 semaines et médiane de 16 semaines [5].

Les récidives lors des grossesses ultérieures sont fréquentes, souvent de façon plus précoce et plus sévère, et sont indépendantes du changement de partenaire, contrairement à ce qui a pu être pensé auparavant. La PG peut également récidiver en dehors des grossesses, notamment au moment des menstrues ou lors de la prise d'estroprogestatifs. Une évolution prolongée, chronique, indépendante de la grossesse est possible et doit faire considérer la possibilité d'une conversion de la PG en pemphigoïde bulleuse [6, 7].

À noter qu'il existe une association entre PG et hyperthyroïdie (maladie de Basedow). Dans l'étude de Jenkins *et al.*, l'incidence de la maladie de Basedow chez les patientes atteintes de PG était significativement augmentée à 10,3 % comparée à 0,4 % en population générale [5].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres dermatoses inflammatoires de la grossesse, notamment la dermatose polymorphe de la grossesse.

■ Physiopathologie

La physiopathologie de la PG est encore imparfaitement connue [8]. La PG est secondaire à une réponse auto-immune dirigée contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180 (BPAG2

ou collagène XVII). L'épitope dominant est situé dans le domaine extracellulaire NC16A, mais d'autres épitopes ont été rapportés dans la littérature [9]. La PG est fortement associée à certains types d'HLA maternels, notamment les HLA-DRs DRB1*0301 (HLA-DR3) et DRB1*0401/040 (HLA-DR4) [10, 11], suggérant l'implication du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II dans la pathogénie de la PG. La formation d'auto-anticorps résulte d'une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus.

La protéine BP180, qui est exprimée dans l'épithélium amniotique du placenta et du cordon ombilical, est présentée aux molécules du CMH II maternelles anormalement exprimées au niveau placentaire [12]. Des anticorps anti-BP180 sont ainsi synthétisés et se déposent sur les protéines BP180 de la jonction dermo-épidermique (JDE) maternelle par réactivité croisée, avec activation de la voie classique du complément. Les lésions tissulaires sont ainsi le résultat de dépôt de C3 le long de la JDE. Les principales sous-classes d'immunoglobulines qui ont été identifiées dans la PG sont les IgG1 et 3 [13], et plus récemment les IgG4. À noter que les IgG4 franchissent la barrière placentaire [14].

Un autre facteur possible de l'émergence de la PG est un système du complément particulier, avec 90 % des PG possédant en effet l'allèle C4 nul (C4*Q0) *versus* 43 % des contrôles, ce qui pourrait compromettre la clairance des complexes immuns et donc faciliter leur dépôt [15]. Enfin, l'implication des facteurs hormonaux a bien sûr été avancée : en effet, l'évolution de la PG semble corrélée aux taux de progestérone et d'œstrogènes. Néanmoins, les études n'ont pour l'instant pas permis de le confirmer.

■ Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant toute dermatose prurigineuse au cours

de la grossesse. Les résultats histologiques sont variables selon la sévérité et le stade évolutif de la PG. Au stade pré-bulleux, avec des lésions urticariennes, il peut être retrouvé un œdème dermique associé à un infiltrat périvasculaire de lymphocytes, d'histiocytes et de polynucléaires éosinophiles (**fig. 3**). Au stade bulleux, la biopsie cutanée réalisée sur une bulle récente montre une bulle sous-épidermique avec un infiltrat dermique superficiel riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunofluorescence directe (IFD) confirme le diagnostic en mettant en évidence un dépôt linéaire fin de C3 ± d'IgG (C3 rapporté dans 100 % des cas, IgG dans 25 à 50 % des cas) le long de la JDE (**fig. 4**) [14]. L'IFD est constamment négative en cas de dermatose polymorphe de la grossesse.

Afin d'éviter la réalisation de biopsies cutanées chez la femme enceinte, la sensibilité et la spécificité de la détection des anticorps anti-BP180 par méthode ELISA ont été étudiées. Dans l'étude d'Al Saif *et al.*, la

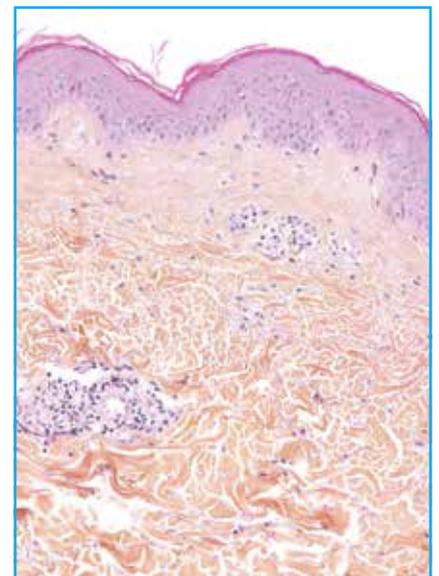


Fig. 3 : Biopsie cutanée d'une lésion urticarienne montrant un discret œdème du derme papillaire associé à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire et quelques polynucléaires éosinophiles dispersés. Coloration par l'hématoxyline éosine safran (HES).

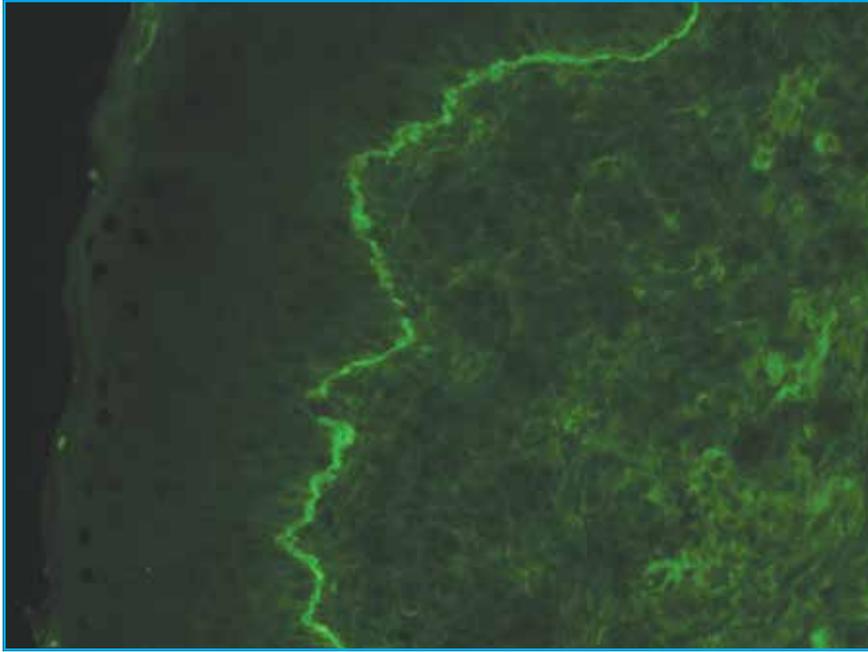


Fig. 4 : Examen en immunofluorescence directe sur prélèvement congelé. Présence d'un dépôt linéaire de C3 le long de la jonction dermo-épidermique.

sensibilité et la spécificité de l'ELISA anti-BP180 NC16A (Euroimmun, Lubeck, Germany) étaient respectivement de 97 % et 100 % [16], similaires à celles retrouvées dans d'autres études [17, 18]. Les auteurs concluaient que l'ELISA anti-BP180 NC16A était un examen performant pour le diagnostic de PG, permettant d'éviter la réalisation de biopsies cutanées avec IFD. Par ailleurs, l'ELISA anti-BP180 NC16A apparaît comme un outil utile dans le suivi de l'activité de la PG avec des taux sériques semblant être corrélés à la sévérité clinique [17, 18].

Enfin, une nouvelle stratégie diagnostique utilisant l'immunohistochimie C4d a été proposée avec une détection d'un dépôt linéaire de C4d le long de la JDE chez 100 % des patientes ayant une PG et aucune des patientes ayant une dermatose polymorphe de la grossesse [19]. L'avantage de cette technique sur l'IFD est qu'elle peut être réalisée sur prélèvement fixé en paraffine, mais celle-ci n'est pas encore totalement disponible en routine.

■ Pronostic fœtal

Le pronostic fœtal est globalement bon malgré un risque de césarienne, de prématurité (< 37 SA), d'hypotrophie (< 2500 g) ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (< 10^e percentile) [20]. Il n'y a pas de surrisque de mort fœtale et aucune association malformative n'a été rapportée. Un début précoce de la PG au 1^{er} ou 2^e trimestre et la présence de bulles sont des facteurs de risque de survenue de complications fœtales. En revanche, l'administration d'une corticothérapie générale ne semble pas apparaître comme facteur de risque de complications fœtales [21].

Dans de rares cas, une éruption vésiculeuse modérée et transitoire est possible chez le nourrisson, liée au passage d'anticorps maternels.

■ Traitement

Le protocole national de soins (PNDS) a été révisé en avril 2016. Le traite-

ment sera guidé par la sévérité de la PG et son évolution. Le traitement de la PG repose sur la corticothérapie : locale avec dermocorticoïdes très forts type propionate de clobétasol pour les formes bénignes à modérées, générale à des doses comprises entre 0,5 et 1 mg/kg pour les formes sévères. La frontière entre formes bénignes à modérées et formes sévères n'est pas clairement définie, mais un seuil de 10 % de surface corporelle atteinte a été proposé [21, 22].

Dans des formes résistantes, récidivantes dans le post-partum, ou en prévention de récurrences sévères, d'autres traitements ont été proposés, notamment dapsone, azathioprine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses [22], voire rituximab [23, 24]. L'allaitement est autorisé chez les femmes ayant une PG limitée traitée par corticothérapie locale ; il est en revanche contre-indiqué chez les patientes sous corticothérapie générale.

Remerciements au Dr Pierre Sohier pour les photos anatomopathologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERTRAM F, BRÖCKER E-B, ZILLIKENS D *et al.* Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009;7:434-440.
2. TINDALL JG, REA TH, SHULMAN I *et al.* Herpes gestationis in association with a hydatidiform mole. Immunopathologic studies. *Arch Dermatol*, 1981;117:510-512.
3. DJAHANSOUZI S, NESTLE-KRAEMLING C, DALL P *et al.* Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of choriocarcinoma-a case report. *Gynecol Oncol*, 2003;89:334-337.
4. INGEN-HOUSZ-ORO S, SBIDIAN E, ORTONNE N *et al.* Pemphigoid gestationis revealing a denial of pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1411-1413.
5. JENKINS RE, HERN S, BLACK MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:255-259.
6. JENKINS RE, JONES SA, BLACK MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid--two refractory

Obstétrique

Risque de décollement de rétine et grossesse

RÉSUMÉ : Le décollement de rétine (DR) est une affection rare (1/10 000) atteignant le plus souvent les sujets de plus de 60 ans. Lorsqu'il survient chez des sujets jeunes, il s'agit, le plus souvent, d'un DR post-traumatique ou dans le cadre de la myopie forte.

Les lésions prédisposantes au DR sont fréquentes dans la population générale mais seules 2 % des lésions dépistées de manière fortuite se compliquent de DR. La survenue du décollement postérieur du vitré est un facteur clé dans la genèse de la majorité des DR. Ces lésions prédisposantes au DR n'évoluent pas après accouchement par voie basse et ne nécessitent donc pas la réalisation d'une césarienne.

Le dépistage et le traitement prophylactique des lésions rétinienne périphériques chez la femme enceinte sont identiques à ceux réalisés dans la population générale et sont donc préconisés chez le myope fort, en cas de lésions symptomatiques ou d'antécédent de décollement de rétine de l'œil adelphe.

La rétinopathie de Valsalva peut survenir en cas d'effort de poussée à glotte fermée et peut concerner les femmes enceintes en dehors ou au décours de la période de travail, toutefois elle n'est pas associée à une augmentation du risque de DR.



J. MARIE-LOUISE, A. COUTURIER
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

La grossesse et l'accouchement par voie basse sont-ils des facteurs de risque de décollement de rétine (DR)? Cette notion reste en effet répandue parmi les gynécologues et les ophtalmologistes mais il existe en réalité peu de données sur ces risques et sur la gestion des femmes enceintes à risque de décollement de rétine.

Décollement de rétine : rappels épidémiologiques

La survenue d'un DR dans la population générale reste, somme toute, assez faible : l'incidence globale est de 6,3 à 17,9 pour 100 000 habitants, soit 1 cas sur 10 000 personnes et par an [1, 2].

Deux pics d'incidence sont retrouvés, le pic principal se situant entre 50 et 70 ans [3]. Cette population est le plus souvent atteinte par un décollement de rétine dit "rhegmatogène", c'est-à-dire survenant à partir de déchirures réti-

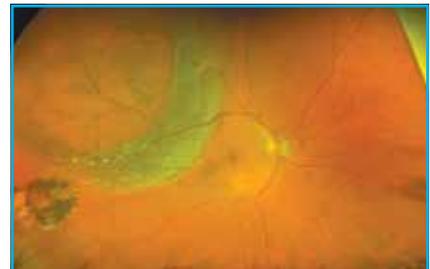


Fig. 1 : Rétinophotographie ultra grand champ d'un décollement de rétine rhéghmatogène, la déchirure causale est localisée en temporal supérieur. Une ancienne déchirure est située en temporal inférieur et elle est déjà entourée d'un cerclage laser.

niennes (**fig. 1**). Celles-ci se développent sur des sites d'adhérence vitréorétinienne physiologique ou pathologique et sont induites par le décollement postérieur du vitré. Le décollement postérieur du vitré (DPV) est un phénomène de sénescence de l'œil mais il peut être précipité par la chirurgie ophtalmologique de type chirurgie de la cataracte.

Le second pic de survenue des DR survient vers 30 ans, majoritairement chez

I Obstétrique



Fig. 2 : Rétinographie ultra grand champ d'un décollement de rétine inférieur à progression lente à partir de trous rétiens atrophiques inférieurs chez un patient myope.

les myopes forts ou dans un contexte post-traumatique [3]. Le *sex ratio* est en défaveur des hommes [3] à cet âge. Ces décollements de rétine sont pléiomorphes et peuvent survenir en l'absence de DPV, notamment chez le myope fort (**fig. 2**).

La myopie forte est un facteur de risque indépendant de DR et les femmes enceintes myopes fortes ont statistiquement un surrisque par rapport aux femmes enceintes emmétropes ou ayant une erreur réfractive sphérique inférieure à -6 dioptries. La myopie forte se définit par une réfraction supérieure à -6D et/ou une longueur axiale excédant 26 mm. On assiste actuellement à une épidémie mondiale de myopie : la prévalence de la myopie forte était de 0,5 à 2 % en France en 1994 [4], elle affecte entre 6,8 à 20 % de la population en Asie [5-7]. En 2000, la prévalence mondiale était estimée à 2,7 %. Ce chiffre augmenterait jusqu'à concerner 9,8 % de la population d'ici 2050 [8]. Il s'agit d'un enjeu de santé publique : la myopie est une cause de baisse d'acuité visuelle ; ainsi, à partir de -4 dioptries le risque de glaucome [9] est multiplié par 3, celui de cataracte par 2 [10] et de décollement de rétine par 10 [11].

L'examen du fond d'œil systématique permet le dépistage des lésions de la rétine périphérique à risque de DR et parfois le dépistage des DR asymptomatiques. Ce dernier cas reste un cas rare : dans une série récente de 12 815 yeux myopes [12] bénéficiant d'un fond d'œil de routine, l'auteur retrouve 4 DR asymptomatiques, soit une incidence de 0,039 % dans cette population myope avec équivalent sphérique moyen de -4,42 D.

Les lésions prédisposantes sont plus fréquentes que les DR asymptomatiques. Les palissades sont présentes chez 8 % de la population et dans 45 % des cas de DR [1]. Les trous ronds atrophiques représentent 2,8 % de tous les DR [13]. Le *cystic retinal tuft* ainsi que les rétinoblastomes séniles périphériques sont également statistiquement associés au DR. Toutefois, la découverte d'une déhiscence chez un patient phaque asymptomatique n'évolue vers un décollement de rétine que dans 2 % des cas [14]. Cela met en exergue le rôle fondamental du DPV dans la genèse des DR. Deux études récentes [15, 16] ont mis en évidence l'association statistiquement significative entre la survenue du DPV et l'âge, la myopie, le genre féminin et la chirurgie

oculaire. La grossesse, les efforts de poussée et l'hypertonie oculaire n'étaient pas retrouvés comme facteurs de risque de déclenchement du décollement postérieur du vitré.

Relation entre décollement de rétine et accouchement

L'accouchement par voie basse est suspecté d'être un facteur de risque de décollement de rétine. Les articles abordant le sujet sont représentés essentiellement par des enquêtes d'opinion.

1. Les effets du travail et de la délivrance : une revue de la littérature

>>> Les croyances : un questionnaire réalisé dans les années 1990 auprès de gynécologues anglais mettait en évidence que les ¾ d'entre eux jugeaient nécessaire de réaliser un geste obstétrical au cours du travail en cas d'antécédents de DR [17].

>>> Une étude récente de 2015 [18] révélait que les obstétriciens recommandaient la césarienne en cas d'antécédents de déchirure, trou, décollement de rétine alors que le même questionnaire appliqué aux ophtalmologistes démontrait que ces derniers préconisaient un accouchement par voie basse.

Le raisonnement évoqué était que, pendant la deuxième étape du travail, le mécanisme de Valsalva pourrait augmenter la pression intraoculaire (PIO) avec pour conséquence l'apparition de déchirures ou de décollement de rétine dans les yeux prédisposés. Une récente étude a démontré, sur un groupe de 30 patientes ayant accouché par voie basse, que la PIO n'était pas modifiée au cours des différentes phases de travail par rapport à la baseline et n'augmentait pas non plus dans les 24 à 48 h après l'accouchement [19].

Comme tous les efforts de poussée à glotte fermée, le travail peut en effet

se compliquer de rétinopathie de Valsalva [20] (**fig. 3 et 4**).

Un cas *perpartum* a été décrit, en dehors de tout début du travail, de manière spontanée [21] comme après un effort à glotte fermée [22]. Dans les cas de rétinopathie de Valsalva, le décollement du vitré est souvent partiel et limité au pôle postérieur sans atteindre les zones de fragilité rétinienne situées en périphérie; ces cas se compliquent rarement de décollement de rétine. Un cas exceptionnel a été décrit dans la littérature chez un patient présentant un *morning-glory syndrom* [23]. L'association rétinopathie de Valsalva et déchirure rétinienne périphérique n'a pas été retrouvée, seul 1 cas de trou maculaire a été décrit [24], témoignant probablement de l'absence de progression en périphérie du DPV (**fig. 4**).

2. Évolutivité des lésions prédisposantes au DR avant et après accouchement par voie basse

Quelques études cliniques ont été publiées et reposent sur de petits effectifs de patientes. Landau *et al.* [25] ont décrit 10 cas de femmes enceintes ayant eu un antécédent de DR résolu ou des lésions prédisposantes à type de palissades étendues ou un antécédent de trou

rétinien ou de déchirure rétinienne traitée par laser. L'examen de la périphérie rétinienne avant et après accouchement par voie basse était identique. De même pour Neri *et al.* [26], au sujet d'un groupe de patientes myope de -4,5 D ou plus, les lésions ne s'aggravaient pas après accouchement par voie basse. L'augmentation de la pression intraoculaire ne serait pas associée à une induction du DPV et ne favoriserait donc pas l'extension des lésions rétinienne périphériques.

Un cas particulier : la prééclampsie

La prééclampsie complique environ 2 % à 8 % des grossesses et est associée à une morbidité et une mortalité maternelle et fœtale significatives [27]. Les critères diagnostiques de la prééclampsie sont les suivants : hypertension artérielle gravidique (pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg), apparition après 20 semaines d'âge gestationnel et une protéinurie $> 0,3$ g/24 h. Des symptômes visuels surviennent chez environ 25 % des patientes atteintes de prééclampsie [28]. Les complications visuelles peuvent inclure la cécité corticale, l'occlusion de la veine centrale de la rétine,

l'hémorragie du vitré et le décollement de la rétine. 3 % des patientes atteintes de prééclampsie [29] sont concernées par ces DR de type exsudatif, dont la physiopathologie est complètement différente du décollement de rétine rhématogène et liée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe secondaire à une ischémie choroïdienne [30]. L'abaissement de la pression artérielle et l'accouchement permettent une résolution de l'exsudation dans la majorité des cas.

Prise en charge

Le DR est une urgence chirurgicale et toute suspicion de DR justifie un avis auprès d'un chirurgien vitréo-rétinien dans les 48 heures. La prise en charge est exclusivement chirurgicale et les modalités opératoires sont discutées en fonction de la topographie du DR, de l'existence d'une myopie forte, du DPV, du statut cristallinien ainsi que des contraintes de vie du patient (voyage en avion ou résidence en altitude contre-indiquant le gaz intraoculaire par exemple).

Les anesthésiques locaux utilisés pour le bloc régional péri/rétro-bulbaire

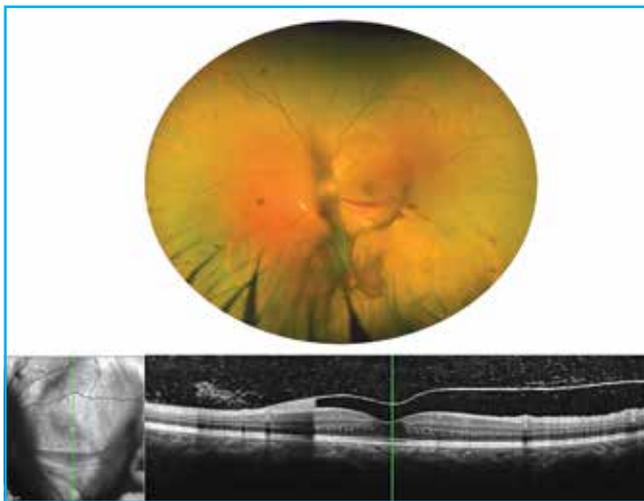


Fig. 3 : Rétinopathie de Valsalva de survenue spontanée chez une femme de 25 ans : rétinothotographie ultra grand champ et coupe verticale en OCT B-scan objectivant une hémorragie rétro-hyaloïdienne.

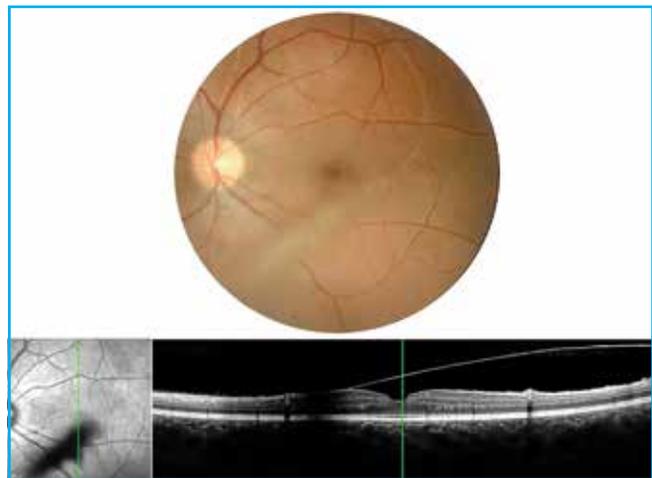


Fig. 4 : Suivi à 1 an d'une rétinopathie de Valsalva (même patiente qu'à la figure 3) : la rétinothotographie et la coupe verticale en OCT B-scan retrouvent une résolution spontanée de l'hémorragie rétro-hyaloïdienne et l'absence de progression du décollement postérieur du vitré.

Obstétrique

tels que la lidocaïne, la rovicaine et la mépivacaïne traversent la barrière hémato-placentaire et seront administrés en concertation avec l'équipe d'anesthésie. Ces drogues sont utilisées pour l'anesthésie péridurale et ne présentent pas de contre-indication formelle à l'usage *perpartum*. Si nécessaire, le recours à l'anesthésie générale sera discuté.

De même, les colorants tels que le Brilliant Peel, le bleu Trypan, les tamponnements provisoires à base de perfluorooctane, les tamponnements prolongés tels que les gaz intraoculaires ou les huiles de silicone ne présentent pas de contre-indications liées à la grossesse.

La prévention

Une récente conférence d'experts [31] n'a pas jugé nécessaire la pratique d'un traitement laser à visée prophylactique en cas de lésions périphériques asymptomatiques à type de palissades, de givre diffus dans les cas d'emmétropie.

La conduite à tenir chez les patientes myopes fortes enceintes ou ayant déjà eu un DR sur un œil rejoint celle à adopter dans la population générale et aucune attitude prophylactique n'est pour le moment univoque.

Chez les patientes hypermétropes, emmétropes ou faiblement myopes, la réalisation systématique d'un fond d'œil, en dehors de symptômes visuels évocateurs, n'est pas justifiée en prévision de l'accouchement. En effet, comme évoqué précédemment [14], seuls 2 % des lésions diagnostiquées de manière fortuite se compliquent de DR chez le sujet phaque sans DPV. Ce qui est le cas de la majorité des femmes enceintes.

La période moyenne de l'étude était de 11 ans, la probabilité de survenue d'un DR au décours d'une grossesse est très certainement plus faible compte tenu du temps de gestation de 9 mois.

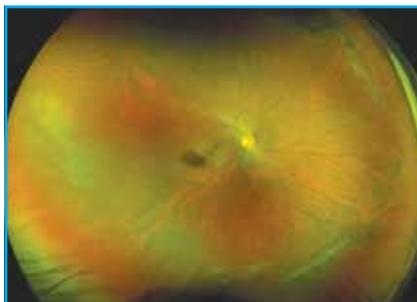


Fig. 5 : Rétinophotographie ultra grand champ de l'œil adelphe de décollement de rétine chez une femme de 32 ans objectivant de multiples lésions palissadiques.

Chez les patientes myopes fortes, la réalisation d'un fond d'œil de dépistage rejoint l'indication de fond d'œil chez tout patient myope fort. En l'absence de symptômes et devant des lésions présentant peu de risques telles que le givre, le *cystic tuft*, ces patientes ne devraient pas bénéficier d'un laser prophylactique. En l'absence de symptômes, le cerclage laser des trous ronds atrophiques et des palissades ne fait pas consensus et doit être discuté entre l'ophtalmologiste et le patient, l'informant notamment du risque persistant de DR malgré le traitement de ces lésions. En cas de signes fonctionnels amenant à découvrir des lésions précédemment citées et/ou en présence d'une déchirure à clapet, le cerclage laser sera unanimement réalisé.

Dans le cas des patientes myopes fortes ayant un antécédent de DR, il existe un consensus pour préconiser le traitement prophylactique des palissades de l'œil adelphe (**fig. 5**). Il en est de même pour la réalisation d'un barrage laser sur 360° de l'œil adelphe en cas de DR sur déchirure géante [32], même si une revue Cochrane [33] de 2012 avait conclu sur l'absence de preuve scientifique apportée par les études.

Dans tous les cas, la décision d'une césarienne prophylactique n'est pas justifiée en cas de myopie forte, d'antécédents de DR ou de lésions à risque de DR et l'hypothèse d'un risque accru de survenue de déchirure ou de décollement de rétine n'est pas démontrée [34].

Conclusion

Les données actuelles de la littérature permettent de conclure que le risque de DR n'est pas augmenté par l'accouchement naturel par voie basse. Les antécédents de DR ou de lésions à risque de DR ne justifient donc pas une indication de césarienne.

Le dépistage des anomalies périphériques du fond d'œil rejoint celui de la population générale et concerne essentiellement les patientes ayant une myopie forte ou présentant des symptômes visuels à type de myodésopsies et/ou de phosphènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. MITRY D, CHARTERIS DG, FLECK BW *et al.* The Epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment - Geographic variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol*, 2010;94:678-684.
2. ALGVERE PV, JAHNBERG P, TEXTORIUS O. The Swedish Retinal Detachment Register. I. A database for epidemiological and clinical studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:137-144.
3. MITRY D, CHALMERS J, ANDERSON K *et al.* Temporal trends in retinal detachment incidence in Scotland between 1987 and 2006. *Br J Ophthalmol*, 2011;95:365-369.
4. MONDON H, METGE P. La myopie forte. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Masson, Paris, 1994.
5. LEE JH, JEE D, KWON JW *et al.* Prevalence and risk factors for myopia in a rural Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:5466-5471.
6. PAN CW, ZHENG YF, ANUAR AR *et al.* Prevalence of refractive errors in a multiethnic Asian population: the Singapore epidemiology of eye disease study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2590-2598.
7. JUNG SK, LEE JH, KAKIZAKI H *et al.* Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:5579-5583.

8. HOLDEN BA, FRICKE TR, WILSON DA, *et al.* Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016;123:1036-1042.
9. MITCHELL P, HOURIHAN F, SANDBACH J *et al.* The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1999;106:2010-2015.
10. PAN CW, CHENG SY, SAW SM, *et al.* Myopia and age-related cataract: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:1021-1033.
11. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Epidemiol*, 1993;137:749-757.
12. ORUCOV F, GALBINUR T, FRENKEL S, *et al.* Prevalence of clinical asymptomatic retinal detachment in myopic population. *Br J Ophthalmol*, 2008;92:1374-1376.
13. TILLERY WV, LUCIER AC. Round atrophic holes in lattice degeneration – An important cause of phakic retinal detachment. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1976;81:509-518.
14. BYER NE. What happens to untreated asymptomatic retinal breaks, and are they affected by posterior vitreous detachment? *Ophthalmology*, 1998;105:1045-1049.
15. SHEN Z, DUAN X, WANG F, *et al.* Prevalence and risk factors of posterior vitreous detachment in a Chinese adult population: the Handan eye study. *BMC Ophthalmol*, 2013;16:13-33.
16. HAYREH SS, JONAS JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. *Ophthalmologica*, 2004;218:333-343.
17. INGLESBY DV, LITTLE BC, CHIGNELL AH (1990) Surgery for detachment of the retina should not affect a normal delivery. *Br Med J*, 300:980.
18. CHIU H, STEELE D, MCALISTER C *et al.* Delivery recommendations for pregnant females with risk factors for rhegmatogenous retinal detachment. *Can J Ophthalmol*, 2015;50:11-18.
19. MESHİ A, ARMARNİK S, MIMOUNI M *et al.* The Effect of Labor on the Intraocular Pressure in Healthy Women. *J Glaucoma*. 2017;26:59-64.
20. LADJIMI A, ZAOUALI S, MESSAOUD R *et al.* Valsalva retinopathy induced by labour. *Eur J Ophthalmol*, 2002;12:336-338.
21. LI N, ZHU Z, YI G *et al.* Valsalva Retinopathy in Twin-Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*, 2018;19:5-9.
22. DAĞLIOĞLU MC, COŞKUN M, ILHAN N *et al.* Posterior Hyaloidotomy by Nd:YAG Laser Application in a Patient with Postpartum Depression Caused by Valsalva Retinopathy. *Case Rep Ophthalmol*, 2013;4:64-68.
23. FAJGENBAUM MAP, ANTONAKIS SN, MEMBREY L *et al.* Acute retinal detachment induced by the Valsalva manoeuvre in morning glory disc anomaly. *BMJ Case Rep*, 2018;2018. pii: bcr-2017-223131.
24. XIE ZG, YU SQ, CHEN X *et al.* Macular hole secondary to Valsalva retinopathy after doing push-up exercise. *BMC Ophthalmol*, 2014;14:98.
25. LANDAU D, SEELENFREUND MH, TADMOR O *et al.* The effect of normal childbirth on eyes with abnormalities predisposing to rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995;233:598-600.
26. NERI A, GRAUSBORD R, KREMER I *et al.* (1985) The management of labor in high myopic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 19:277-279.
27. STEEGERS EA, VON DADELSZEN P, DUVEKOT JJ *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010;376:631-644.
28. ROOS NM, WIEGMAN MJ, JANSONIUS NM *et al.* Visual disturbances in(pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*, 2012:242-250.
29. GASS JDM. Central serous chorioretinopathy and white subretinal exsudation during pregnancy. *Arch Ophthalmol*, 1991;109:677-681.
30. KISHI S, TSO MO, HAYREH SS. Fundus lesions in malignant hypertension. I. A pathologic study of experimental hypertensive choroidopathy. *Arch Ophthalmol*, 1985;103:1189-1197.
31. Décollements de rétine par G. Caputo, F. Metge-Galatoire, C. Arndt, J. Conrath (Paris) – Société Française d’Ophtalmologie, 2011.
32. RIPANDELLI G, ROSSI T, CACCIAMANI A *et al.* Laser prophylactic treatment of the fellow eye in giant retinal tears: Long-Term Follow-up. *Retina*, 2016;36:962-966.
33. ANG GS, TOWNEND J, LOIS N. Interventions for prevention of giant retinal tear in the fellow eye. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;2:CD006909.
34. JÜNEMANN AG, STERK N, REJDAK R. Influence of mode of delivery on pre-existing eye diseases. *Ophthalmologie*, 2012;109:229-234.

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



zoely®

2,5 mg/1,5 mg

nomégestrol acétate/estradiol

L'ASSOCIATION EXCLUSIVE

Nomégestrol acétate :

PROGESTATIF DÉRIVÉ DE LA PROGESTÉRONNE

Estradiol :

ESTROGÈNE NATUREL*

Contraception orale. La décision de prescrire Zoely® doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Zoely® en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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 de l'acétate de nomégestrol (et E2 estradiol) comme dans Zoely®, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2^{ème} 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 visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 100 350, en écrivant à infomed.fr@theramex.com, ou sur le site www.ansm.sante.fr.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Pour une information complète, se reporter au RCP de Zoely® disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

* Estrogène identique au 17β-estradiol endogène humain
(1) Résumé des caractéristiques du Produit Zoely® en vigueur

ZOEL 19 05 02 - Visa n°18/10/61335127/PM/002



Theramex