

réalités

■ Bimestriel
Novembre 2019

n° 200

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**Traitement par acide hyaluronique de la sécheresse vaginale
et des troubles sexuels**

Les différents aspects cliniques des vulvites candidosiques

**Intérêt de la chirurgie ambulatoire en gynécologie
et pour la chirurgie du sein**

Que faire devant un polype de l'endomètre ?

Contraception hormonale et cancer du sein

Mutations BRCA1/BRCA2 et ménopause

Infertilité et alimentation



NOUVEAU

VAGINOSE
BACTÉRIENNE

Vablys®
Chlorure de déqualinium 10 mg



Traitement anti-infectieux vaginal non antibiotique à ACTION LOCALE

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

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

réalités

EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

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 : 4^e trimestre 2019

Sommaire

Novembre 2019

n° 200



MÉNOPAUSE

- 4** Mutations BRCA1/BRCA2 et ménopause
C. Rousset-Jablonski

CANCÉROLOGIE

- 7** Que faire devant un polype de l'endomètre ?
Ph. Merviel, P. Benoist,
S. Herrmann, A. Le Gourriec,
E. Postec, P.-F. Dupré

CONTRACEPTION

- 13** Contraception hormonale et cancer du sein
M. Espié

SEXOLOGIE

- 19** Traitement par acide hyaluronique de la sécheresse vaginale et des troubles sexuels
P. Sabban-Serfati

CHIRURGIE

- 23** Intérêt de la chirurgie ambulatoire en gynécologie et pour la chirurgie du sein
C. Vons, S. Alran

GYNÉCOLOGIE

- 29** Les différents aspects cliniques des vulvites candidosiques
C. De Belilovsky

FERTILITÉ

- 35** Infertilité et alimentation
C. Dupont, N. Sermondade,
R. Levy

Un bulletin d'abonnement
est en page 12.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

I Ménopause

Mutations BRCA1/BRCA2 et ménopause

RÉSUMÉ : Les femmes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et/ou de l'ovaire doivent bénéficier d'un dépistage spécifique mammaire et/ou ovarien. Une annexeomie prophylactique est recommandée en cas de mutation *BRCA1/2* à partir de l'âge de 40 ans, pouvant être différée à l'âge de 45 ans en cas de mutation *BRCA2*.

Un traitement hormonal de substitution (THM) peut être proposé chez les femmes symptomatiques porteuses d'une mutation de *BRCA1/2* et indemnes de cancer du sein, après annexeomie bilatérale, y compris chez les femmes n'ayant pas réalisé de mastectomie. Chez les femmes sans symptômes climateriques mais ayant eu une annexeomie avant l'âge de 45 ans, le THM peut se discuter.



C. ROUSSET-JABLONSKI
Centre Léon Bérard, LYON.
Centre Hospitalier Lyon Sud.

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire et mutations délétères des gènes *BRCA1/2*

Les formes familiales de cancers du sein justifiant l'indication d'un test génétique représentent 5 à 10 % des cancers du sein. Parmi les familles testées en France, une mutation des gènes *BRCA1/2* est retrouvée dans 12 à 15 % des cas. Les mutations des gènes *BRCA1/2* expliquent environ 2 à 4 % des cas de cancers du sein et 6 à 15 % des cas de cancer de l'ovaire.

Les personnes qui présentent des antécédents familiaux significatifs (plusieurs cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire dans la famille, en particulier à des âges

précoces) doivent être orientées vers une consultation d'oncogénétique, où une recherche de mutation des gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire sera réalisée. Une analyse en panel de gènes (analysant les gènes *BRCA1* et 2, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) pourra être réalisée.

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ont un risque élevé de développer un cancer du sein et de l'ovaire au cours de leur vie (**tableau I**) [1]. Ces patientes nécessitent donc une surveillance particulière, clinique dès l'âge de 20 ans et par imagerie dès l'âge de 30 ans, et se voient proposer ou recommander des chirurgies prophylactiques [2].

Gène muté	Risque cumulé de cancer du sein	Risque cumulé de cancer de l'ovaire
<i>BRCA1</i> [1]	57 % (IC 95 % = 47-66)	40 % (IC 95 % = 35-46)
<i>BRCA2</i> [1]	49 % (IC 95 % = 40-57)	18 % (IC 95 % = 13-23)

Tableau I : Risques cumulés (à l'âge de 70 ans) de cancers selon le type de mutation.

POINTS FORTS

- Le risque cumulé de cancer du sein est de l'ordre de 60 % et de 50 % en cas de mutation *BRCA1* et *BRCA2* respectivement. Le risque cumulé de cancer de l'ovaire est de l'ordre de 40 % et de 20 % en cas de mutation *BRCA1* et *BRCA2* respectivement.
- Chez les femmes n'ayant pas réalisé de mastectomie prophylactique, un bilan d'imagerie annuel est recommandé, associant IRM mammaire, mammographie bilatérale (avec une seule incidence par sein) ± une échographie mammaire. À partir de l'âge de 65 ans, le bilan annuel comportera une mammographie bilatérale (2 incidences par sein) et une échographie mammaire.
- Une annexectomie est recommandée dès l'âge de 40 ans pour les mutations de *BRCA1*, pouvant être différée à l'âge de 45 ans en cas de mutation *BRCA2*.
- Un THM est contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein.
- Un THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques et indemnes de cancer du sein, après annexectomie bilatérale. Un THM peut également être discuté chez les femmes sans symptômes climériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.

Particularités de la ménopause chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2*

1. Annexectomie prophylactique

Chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1/2*, du fait du surrisque de cancer tubo-ovarien, une annexectomie bilatérale prophylactique est recommandée. Cette intervention est recommandée, que les femmes soient indemnes de cancer du sein ou non, dès l'âge de 40 ans pour les mutations de *BRCA1* [2], pouvant être différée à l'âge de 45 ans en cas de mutation *BRCA2* [2]. Dans le cas particulier de survenue de cancer des annexes à un âge plus jeune dans la famille et si la femme en fait la demande, cet âge minimal peut alors être rediscuté [2]. Cette intervention est ainsi susceptible d'induire une ménopause précoce.

2. Dépistage et prévention chirurgicale des risques carcinologiques

● Risque tubo-ovarien

Depuis la mise à jour des recommandations de l'INCa en 2017, aucun examen de dépistage n'est recommandé de façon systématique. Ni l'échographie pelvienne, ni les dosages de marqueurs sériques n'ont de valeurs prédictives suffisantes pour le dépistage du cancer tubo-ovarien. Seuls une échographie pelvienne et un dosage de CA-125 sont recommandés de façon ponctuelle dans les semaines précédant l'annexectomie prophylactique [2].

Après annexectomie prophylactique, il persiste un risque résiduel faible de cancer péritonéal primitif. Néanmoins, aucune mesure de surveillance clinique, d'imagerie ou biologique n'est recom-

mandée après annexectomie prophylactique (en dehors d'une surveillance gynécologique clinique habituelle et par frottis en cas de conservation utérine) [2].

● Risque mammaire

L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer du sein comprise entre 40 et 60 % [3], avec un bénéfice plus important lorsque l'intervention est réalisée avant 50 ans, voire avant 45 ans [4]. Néanmoins, il n'y a pas lieu de modifier le dépistage spécifique mammaire chez les femmes n'ayant pas réalisé une mastectomie prophylactique : il est recommandé de poursuivre une surveillance clinique tous les 6 mois ainsi qu'un bilan d'imagerie annuel.

Jusqu'à l'âge de 65 ans, le bilan comportera une IRM mammaire, une mammographie bilatérale (avec une seule incidence par sein) ± une échographie mammaire [2]. À partir de l'âge de 65 ans, le bilan annuel comportera une mammographie bilatérale (2 incidences par sein) et une échographie mammaire [2].

Prise en charge de la ménopause et place du THM

Suite à l'annexectomie prophylactique, certaines femmes sont confrontées à une ménopause précoce. Les femmes jeunes (< 50 ans) au moment de l'annexectomie manifestent plus fréquemment des symptômes sévères de ménopause et d'atteinte à leur sexualité. De manière générale, l'annexectomie bilatérale est associée à une diminution de l'anxiété liée au risque de cancer des annexes et à des conséquences modérées au niveau de la qualité de vie globale [5].

Les études évaluant l'impact du THM après annexectomie sur l'incidence du cancer du sein ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein dans la population spécifique de femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1/2*. Ces études suggèrent un risque inchangé [6].

I Ménopause

>>> L'étude PROSE a évalué l'utilisation d'un THM au sein d'une cohorte prospective de 155 femmes ayant réalisé une annexectomie prophylactique. Parmi elles, 93 ont utilisé un THM. L'effet protecteur de l'annexectomie sur le risque de cancer du sein était retrouvé chez les utilisatrices de THM (*Hazard ratio* [HR] = 0,30 [0,11-0,85]). Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le risque de cancer du sein (HR = 1,35 [0,16-11,58]) entre les utilisatrices et les non-utilisatrices [3].

>>> Une étude cas-témoins réalisée chez 472 femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1* avait retrouvé un risque de cancer du sein non augmenté, et même diminué, chez les utilisatrices de THM (*Odds ratio* [OR] = 0,58; IC 95 % = 0,35-0,96; $p = 0,03$), avec de nombreux biais, une courte durée de suivi et un faible nombre de cas [7].

>>> Une étude de cohorte prospective internationale récente a inclus 872 femmes indemnes porteuses de mutation *BRCA1* ayant réalisé une annexectomie prophylactique, suivies pendant une durée moyenne de 7,6 ans. Il n'existait pas de différence significative de risque de cancer du sein entre les utilisatrices de THM après annexectomie et les non-utilisatrices (HR = 0,97; IC 95 % = 0,62-1,52; $p = 0,89$) [8]. Le risque était différent entre les utilisatrices d'estrogènes seuls *versus* les uti-

lisatrices de traitement combiné : après 10 ans de suivi, le risque cumulé de cancer du sein était de 12 % et de 22 % chez les utilisatrices d'estrogènes seuls et d'estroprogestatifs respectivement ($p = 0,04$) [8].

Ainsi, et conformément aux recommandations de l'INCa publiées en 2017 [2], un THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques porteuses d'une mutation de *BRCA1/2* et indemnes de cancer du sein, après annexectomie bilatérale, y compris chez les femmes n'ayant pas réalisé de mastectomie. Chez les femmes sans symptômes climatiques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans, le THM peut se discuter. La durée de prescription obéit aux mêmes recommandations que celles de la population générale (durée minimale nécessaire). Pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, le THM est contre-indiqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN S, PARMIGIANI G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*, 2007;25:1329-1333.
2. INCa (Institut National du Cancer). Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque (2017).
3. REBBECK TR, FRIEBEL T, WAGNER T *et al.* Effect of short-term hormone replace-

ment therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 2005;23:7804-7810.

4. KOTSOPoulos J, LUBINSKI J, LYNCH HT *et al.* Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2012;21:1089-1096.
5. HALL E, FINCH A, JACOBSON M *et al.* Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Gynecol Oncol*, 2019;152:145-150.
6. GORDHANDAS S, NORQUIST BM, PENNINGTON KP *et al.* Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol*, 2019;153:192-200.
7. EISEN A, LUBINSKI J, GRONWALD J *et al.* Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:1361-1367.
8. KOTSOPoulos J, GRONWALD J, KARLAN BY *et al.* Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among *BRCA1* Mutation Carriers. *JAMA Oncol*, 2018;4:1059-1065.

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

Cancérologie

Que faire devant un polype de l'endomètre ?

RÉSUMÉ : Les polypes sont une pathologie intra-utérine fréquente en période d'activité génitale et en postménopause. Ils sont diagnostiqués par échographie, hystérosonographie ou hystérocopie. Le signe clinique le plus fréquent est la métrorragie. Plus de 85 % des polypes sont bénins. On conseillera leur ablation (par hystérocopie opératoire) chaque fois qu'ils sont symptomatiques (métrorragie) et lorsqu'ils sont (uniques ou multiples) :

- > 2 cm en période d'activité génitale ;
- ≥ 5 mm en cas d'infertilité ou d'échecs de prise en charge en assistance médicale à la procréation ;
- ≥ 1 cm en postménopause.



**Ph. MERVIEL, P. BENOIST,
S. HERRMANN,
A. LE GOURRIEC, E. POSTEC,
P.-F. DUPRÉ**

Service de Gynécologie-obstétrique
et Médecine de la reproduction,
CHRU de Brest, hôpital Morvan, BREST.

Le polype utérin est une hypertrophie focale de l'endomètre contenant des glandes, un stroma et des vaisseaux. Il peut être muqueux ou fibreux, sessile ou pédiculé, unique ou multiple, et de taille variable. Sa fréquence est de 10-15 à 50 % des femmes avec saignements, 10 à 30 % des femmes infertiles et de 6 à 36 % en postménopause. On estime à environ 30 % les polypes utérins de moins de 1 cm qui régressent spontanément en 1 an en période d'activité génitale. Le signe clinique principal est la métrorragie, plus que la ménorragie. Le diagnostic se fait visuellement après pose d'un spéculum si le polype est accouché par le col de l'utérus (**fig. 1**) ou par échographie, hystérosonographie et hystérocopie.

En échographie, le polype apparaît comme une structure hypoéchogène centrale ou latéro-déviée par rapport à la ligne de vacuité utérine, présentant au Doppler une vascularisation centrale (ce qui le différencie d'un myome à circulation périphérique) (**fig. 2**). 12 % des polypes sont découverts fortuitement à l'échographie pelvienne.

En hystérosonographie, le polype présente le même aspect qu'en échographie

mais sera cerné par le sérum physiologique après injection intra-utérine, différenciant ainsi les formes sessiles ou pédiculées (**fig. 3**).

En hystérocopie, le polype muqueux sera visualisé comme une formation molle, rouge avec un piqueté blanchâtre (orifices glandulaires). Le polype fibreux apparaît plus blanc et les orifices glandulaires ont disparu (**fig. 4**). Des prélèvements biopsiques dirigés peuvent être réalisés en cas de doute sur une dégénérescence. 16 % des polypes sont découverts fortuitement à l'hystérocopie.

L'étiologie des polypes utérins est multifactorielle. Ils sont estrogénodépendants



Fig. 1 : Polype endométrial pédiculé accouché par le col de l'utérus.

Cancérologie



Fig. 2 : Aspects échographiques en 2D (gauche) et 3D (droite) d'un polype utérin (flèche blanche).

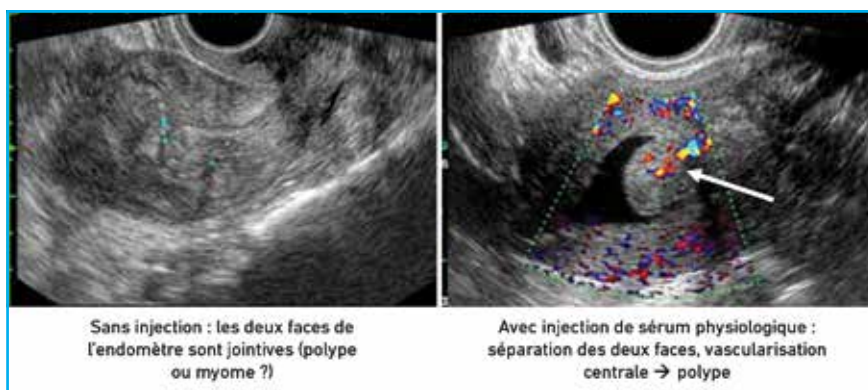


Fig. 3 : Aspect en hystérosonographie d'un polype utérin. La flèche blanche indique la vascularisation centrale du polype.

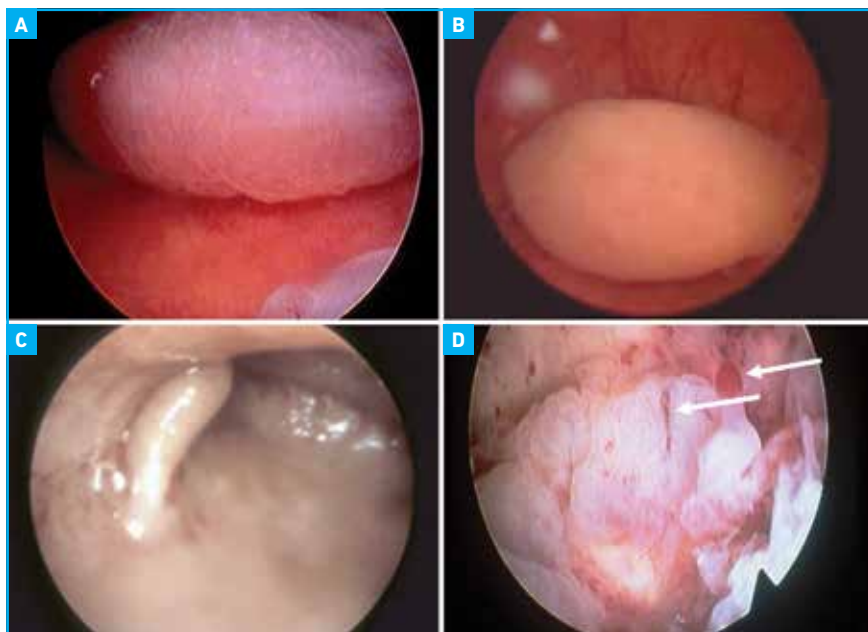


Fig. 4 : Aspects hystéroscopiques de polypes utérins. A : avec piqueté blanchâtre des orifices des glandes endométriales; B : sans visibilité des orifices glandulaires; C : polype fibreux de couleur beige; D : polype suspect avec zone hémorragique et anfractuosités muqueuses (flèche blanche).

mais également résistants à l'effet de la progestérone (par modification de leurs récepteurs de la progestérone). Ainsi, l'obésité, une longue vie génitale et des agonistes des estrogènes (comme le tamoxifène) favorisent la survenue de polype utérin. Au sein du polype existe une diminution de l'apoptose cellulaire (rapport Bcl2/Bax augmenté) et des facteurs génétiques sont responsables de leur persistance (fig. 5) [1]. Abrão *et al.* retrouvent en immunofluorescence une dégénérescence maligne des polypes en cas de mutation de p53 (OR : 7,67 ; IC 95 % : 2,3-25,5) et d'absence de mutation de PTEN (OR : 5,43 ; IC 95 % : 1,7-16,6).

Face à cette pathologie fréquente, et le plus souvent bénigne, nous allons exposer une conduite à tenir en fonction du statut ménopausique ou non, et de l'existence d'une infertilité.

Conduite à tenir face à un polype utérin avant la ménopause

On sait que les polypes utérins sont plus fréquents lorsque l'âge féminin augmente. Ainsi, Dicker [2] en 1990 retrouvait 36,1 % d'anomalies intra-utérines après 40 ans, dont des polypes, et Koskas [3] en 2010 montrait 15 % d'anomalies à 30 ans (3 % de polypes) et 40 % à 40 ans (15 % de polypes). Dans 20 % des cas, ces anomalies étaient multiples (polype, myome, hypertrophie, adénomyose). À l'inverse, d'autres auteurs [4-6] ne retrouvent pas cette augmentation avec l'âge. 38 % de ces polypes étaient sur la face postérieure et 31 % en antérieure; 12 à 20 % étaient multiples. Les femmes endométriosiques présentent des polypes dans 48 % des cas et ceux-ci sont associés dans 0,6-5 % des cas chez les femmes ayant des fausses couches spontanées à répétition. Les polypes insérés dans l'endocol sont plus rares (2-5 %), cancérisent moins souvent (0,1-1,6 %) mais sont associés dans 8 % des cas à un polype endométrial.

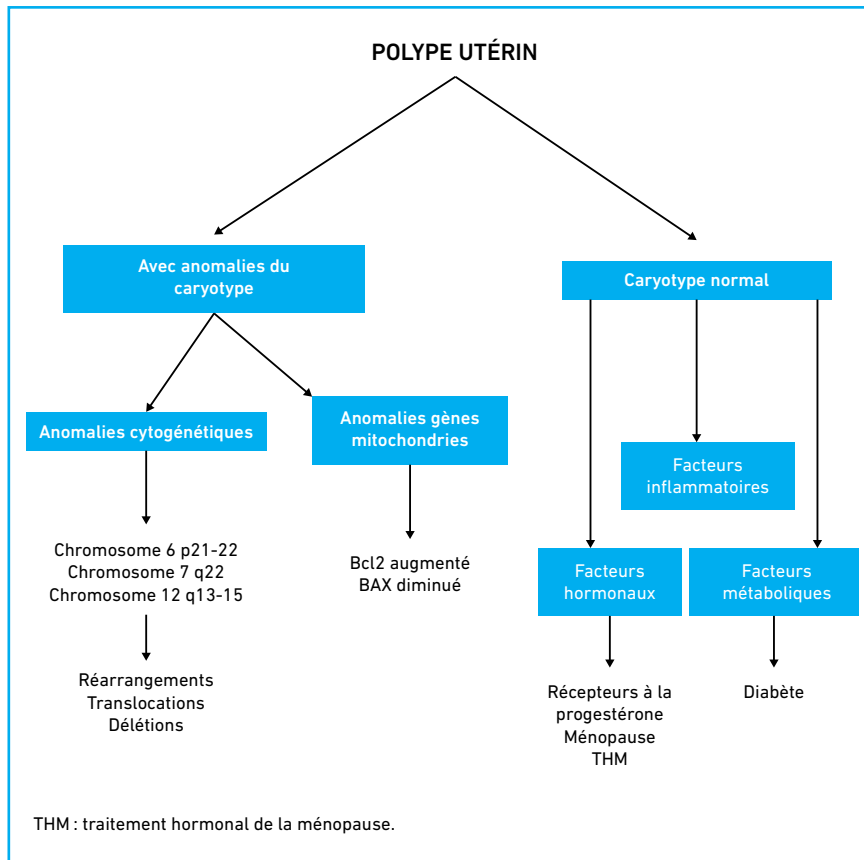


Fig. 5 : Étiologies des polypes utérins (d'après [1]).

En période d'activité génitale, en dehors d'un désir de grossesse, on recommande un traitement des polypes utérins lorsque ceux-ci mesurent plus de 2 cm ou sont symptomatiques. Il faut bien sûr éliminer une autre cause de saignement. Le traitement médical

(progestatifs, stérilet au lévonorgestrel) sont efficaces sur l'hypertrophie endométriale mais pas sur les polypes. Il faut donc pratiquer une exérèse de ceux-ci par hystéroscopie opératoire, soit à l'anse diathermique et au sérum physiologique (résectoscope), soit par

un système d'exérèse avec aspiration (MyoSure® ou Truclear®) (**fig. 6**). Si la femme n'a plus de désir de grossesse et qu'une hypertrophie endométriale est associée au polype, une endoméctomie complémentaire sera pratiquée. En cas de polype accouché par le col, et si celui-ci fait moins de 2 cm, un bistournage peut être pratiqué, complété par une hystéroscopie diagnostique ou opératoire pour vérifier le pied du polype et l'absence d'autres polypes intra-cavitaires (polype sentinelle).

Le MyoSure® (laboratoire Hologic) et le Truclear® (laboratoire Smith & Nephew's) sont des hystéroscopes de moins de 7 mm avec système de section latérale et aspiration des copeaux par l'hystéroscope. Scheiber [7] en 2016 a rapporté son expérience avec le MyoSure®. La taille moyenne des polypes était de 2,2 cm, de localisation postérieure, antérieure, latérale ou fundique. La durée de l'ablation était de 6 minutes en moyenne et a été possible dans plus de 86 % des cas. Quelques cas de laceration du col de l'utérus ont été observés. Tsuchiya en 2018 [8] a mené une étude comparant le Truclear® avec le résectoscope. Les polypes étaient de même taille dans les deux bras (11,4 *versus* 10,6 mm) et de même localisation (fundique ou pré-ostial). Les temps opératoires sont de 8,3 minutes avec le Truclear® *versus* 12 avec le résectoscope ($p: 0,01$), avec moins d'allers-retours (1 *versus* 8,2 ; $p < 0,001$) dans la cavité utérine (du fait de l'aspiration des copeaux). Il n'a pas observé de récurrence des polypes dans les 2 ans postopératoires avec l'une ou l'autre technique. La limitation de ces systèmes est leur coût d'utilisation.

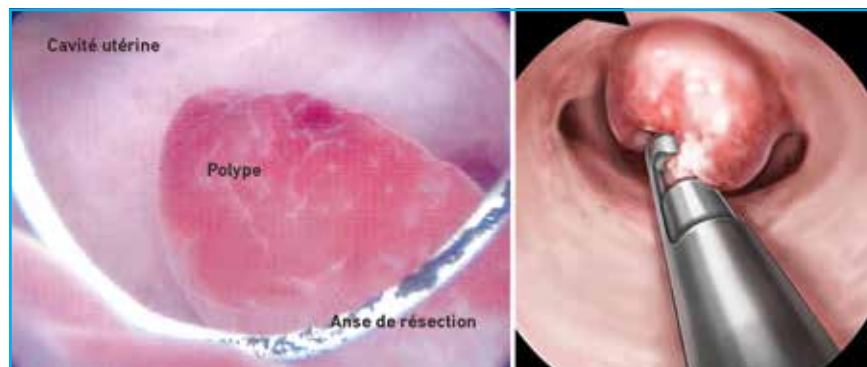


Fig. 6 : Résection hystéroscopique à l'anse diathermique (**gauche**) ou avec un système hystéroscopique de section – aspiration des copeaux (**droite**).

Après ablation avec le résectoscope, dans l'étude de Yang [9], le risque de récurrence des polypes est lié à leur nombre (≥ 6) et au délai de surveillance postopératoire (≥ 3 ans). Un traitement progestatif ou un stérilet au lévonorgestrel pourront être prescrits en postopératoire pour éviter les récurrences.

Cancérologie

POINTS FORTS

- Il s'agit d'une pathologie fréquente en période d'activité génitale et en postménopause.
- Le polype utérin est responsable parfois de métrorragie.
- 85 % des polypes utérins sont bénins, mais la dégénérescence est possible.
- L'ablation est requise si les polypes sont symptomatiques ou si > 2 cm en période d'activité génitale, ≥ 1 cm en postménopause et ≥ 5 mm en cas d'infertilité ou d'échecs de prise en charge en assistance médicale à la procréation.

Conduite à tenir face à un polype utérin en cas d'infertilité

Les anomalies intra-utérines (dont les polypes) sont fréquentes en cas d'échecs de fécondation *in vitro* (FIV). Ainsi Karayalcin [10] retrouve 11 % d'anomalies et Dicker [11] 20 % après 3 à 4 échecs de FIV (alors que l'hystérocopie initiale était normale). Les polypes sont présents dans 26 % des cas d'infertilité inexplicée. En conception naturelle, l'exérèse des polypes améliore les taux de grossesse : 78,3 % de grossesses cumulées sur 6 ans après polypectomie *versus* 42,1 % en cas de cavité utérine normale pour Varasteh [12], 76 % à 1 an pour Spiewankiewicz [13] et 50 % pour Shokeir [14].

En insémination intra-utérine, Perez-Medina [15] a montré chez 215 femmes que l'exérèse des polypes était plus efficace qu'une simple biopsie endométriale, avec des taux de grossesse respectivement de 51,4 % dans le premier groupe *versus* 25,4 % dans le second ($p < 0,05$). Il note que plus de 50 % des femmes du groupe exérèse a pu concevoir spontanément indépendamment de la taille du polype. En FIV, les mêmes résultats sont observés par Tiras [16] dès une taille de polype de 14 mm. Il a été montré que des polypes < 1 cm peuvent induire des perturbations endomé-

triales pouvant impacter l'implantation embryonnaire (baisse de la glycodéline, augmentation de l'IGFBP1 et du TNF α). 5 % des polypes retrouvés en cas d'infertilité récidivent. **Ainsi, on recommande en cas d'infertilité ou d'échecs dans la prise en charge l'ablation de tous les polypes ≥ 5 mm.**

Conduite à tenir face à un polype utérin après la ménopause

Après la ménopause, la crainte est la dégénérescence du polype. Celui-ci est souvent apparu avant la ménopause et a persisté à la ménopause. Face à des saignements, il faudra toujours éliminer une autre cause que le polype. Lieng [17] en 2010 a évalué à 0,2-23,8 % des polypes le risque de survenue d'une hyperplasie non atypique, à 1-3 % le risque d'une hyperplasie atypique et à 0,5-3 % le risque de cancer endométrial sur le polype en préménopause et à 12 % en postménopause. En cas de polype avec saignement, le risque relatif d'hyperplasie ou de cancer sur le polype est augmenté de 3,86 (IC 95 % : 2,92-5,11) avec 5,4 % si saignement *versus* 1,7 % sans. Les facteurs de risque de dégénérescence des polypes sont l'âge de la femme, l'obésité, le diabète, le tamoxifène (40 % de polypes retrouvés au cours d'hystérocopie sous tamoxifène, 1,25 % de

cancer et 40 % de cavité utérine normale [18]), la taille > 1 cm et le nombre de polypes. **On conseillera donc l'ablation des polypes ≥ 1 cm ou symptomatiques (25 % avec métrorragies) par hystérocopie opératoire avec endomectomie.** Le traitement hormonal substitutif est autorisé au décours de cette ablation.

Conclusion

Les polypes sont une pathologie intra-utérine fréquente en période d'activité génitale et en postménopause. Plus de 85 % des polypes sont bénins. On conseillera leur ablation chaque fois qu'ils sont symptomatiques (métrorragie) et lorsqu'ils sont (uniques ou multiples) :

- > 2 cm en période d'activité génitale ;
- ≥ 5 mm en cas d'infertilité ou d'échecs de prise en charge en assistance médicale à la procréation ;
- ≥ 1 cm en postménopause.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRÃO F, MODOTTI WP, SPADOTO-DIAS D *et al.* Concomitant p53 and PTEN immunoeexpression to predict the risk of malignancy in endometrial polyps. *Medicine*, 2018;97:e12304.
2. DICKER D, GOLDMAN JA, ASHKENAZI J *et al.* The value of hysteroscopy in elderly women prior to *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *J In vitro Fert Embryo Transf*, 1990;7:267-270.
3. KOSKAS M, MERGUI JL, YAZBECK C *et al.* Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstet Gynecol Int*, 2010;2010:168096.
4. MAGOS A. Endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1997;9:217-218.
5. FÉGHALI J, BAKAR J, MAYENGA JM *et al.* Systematic hysteroscopy prior to *in vitro* fertilization. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:127-131.
6. EL-MAZNY A, ABOU-SALEM N, EL-SHERBINY W *et al.* Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques ? *Fertil Steril*, 2011;95:272-276.

Oedien®

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

œstrogène + dienogest

Bailleul
LABORATOIRES



Prise en
continu :
28 comprimés

DOUBLE
INDICATION⁽¹⁾

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

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

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

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

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

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

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

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

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

■ Contraception

Contraception hormonale et cancer du sein

RÉSUMÉ : Les études publiées à ce jour mettent en évidence un petit surrisque de développer un cancer du sein chez les femmes préménopausées qui prennent la pilule. Ce léger surrisque disparaît à l'arrêt de la contraception orale. Il s'agit probablement d'un effet de promotion sur des cellules cancéreuses préexistantes ou d'un biais de dépistage et d'avance au diagnostic. Il n'a pas été mis en évidence d'excès de mortalité par cancer du sein associé à la pilule.



M. ESPIÉ

Sénopôle Saint-Louis, PARIS ;
Université de Paris Denis Diderot.

La controverse sur le rôle éventuel de la contraception orale dans la genèse du cancer du sein a été relancée par une étude prospective danoise dont nous présenterons les résultats un peu plus loin. En fait, la majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein lié à la contraception orale. En revanche, plusieurs études ont mis en évidence une élévation du risque en cours d'utilisation et donc souvent chez les femmes avant 45 ans.

■ Les méta-analyses

>>> C'est en 1996 qu'une méta-analyse regroupant les principales publications antérieures a été publiée : le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* [1] a repris 54 études et retrouvé un risque relatif global de 1,07 ($\pm 0,017$). Le risque semblait majoré pour les utilisatrices en cours de contraception (RR : 1,24 ; 1,15-1,33) et pour les 10 ans qui suivaient. Il n'y avait plus d'élévation du risque après 10 ans d'arrêt. Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre au risque en fonction de la durée d'utilisation, du type ou du dosage de la pilule. Le risque semblait plus important en cas de prise avant 20 ans (RR : 1,22 $\pm$ 0,04).

Les tumeurs survenant sous pilule ont été plus fréquemment localisées (RR : 0,88 ; 0,81-0,95) et s'accompagnaient moins souvent de métastases (RR : 0,70).

Cette méta-analyse suggérait un éventuel phénomène promoteur de la contraception orale sur des tumeurs déjà initiées. Elle ne pouvait éliminer les biais des études antérieures colligées et notamment celui d'une surveillance accrue permettant donc une avance au diagnostic qui pourrait également expliquer le stade plus précoce observé des tumeurs survenant sous pilule. La contraception orale pourrait cependant promouvoir des tumeurs moins agressives. Cette méta-analyse évoquait également la possibilité d'un rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence – période où le sein est le plus sensible à l'action des carcinogènes – ou chez certaines femmes jeunes plus susceptibles et donc éventuellement en cas de mutation de type *BRCA1* ou *BRCA2*.

>>> Une nouvelle méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue de cancer du sein avant la ménopause [2]. Seules les études cas-témoins publiées après 1980 ont été reprises. Sur 60 études recensées, 26 ont

Contraception

été exclues. De plus toutes les études prospectives ont également été exclues. Les auteurs ont choisi de retenir des *odd ratios* (OR) non ajustés ! Ils retrouvent une petite augmentation avec un OR égal à 1,19 (1,09-1,29), le risque semblant surtout augmenté en cas de prise d'une contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme (OR: 1,52 ; 1,25-1,82). Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers préexistants.

>>> En 2013, Gierisch a effectué une nouvelle méta-analyse portant sur des études publiées à partir de 2000 et donc avec des contraceptions orales plus actuelles. Il retrouve une augmentation minime (RR: 1,08 ; 1,00-1,17) qui n'est cependant pas mise en évidence si on ne s'intéresse qu'aux études américaines (RR: 1,03 ; 0,93-1,14). Aucun effet durée n'a été mis en évidence. Le risque était plus élevé avec une utilisation récente et le surrisque disparaissait après 10 ans d'arrêt. On note enfin une hétérogénéité des études cas-témoins [3].

■ Une grande étude prospective

En 2017, une étude danoise portant sur 1,8 million de femmes entre 15 et 49 ans, suivies en moyenne pendant 10,9 ans, a été rapportée. 11 517 cas de cancer du sein sont apparus. On notait un risque relatif de cancer du sein en cours de prise ou en cas d'utilisation récente égal à 1,19 (1,13-1,26). Les auteurs évoquaient une élévation du risque de 1,09 (0,96-1,23), pour 1 an d'utilisation, à 1,38 (1,26-1,51) pour plus de 10 ans d'utilisation ($p = 0,002$). Ils ont également mis en évidence une élévation du risque de même amplitude (RR: 1,21 ; 1,11-1,33) en cas d'utilisation d'un système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel. Au total, ils concluent que la pilule est associée à 13 cancers en sus pour 100 000 personnes/an, soit 1 cancer en sus pour 7 690 femmes ayant pris la pilule pendant 1 an, le surrisque étant de 2/100 000 avant 35 ans.

L'élévation du risque est donc surtout nette après 40 ans, ce qui évoque un effet promoteur sur des cancers infracliniques préexistants et pourrait faire proposer de réduire l'utilisation de la pilule pour cette tranche d'âge. Il faut noter cependant que les études antérieures avaient retrouvé des résultats de même nature pour une population identique (en cours de prise). Dans cette étude, nous n'avons pas de données sur le stade au diagnostic : n'a-t-on pas simplement mis en évidence une avance au diagnostic ? Et cette publication ne semble pas avoir été ajustée sur d'autres facteurs de risque comme, par exemple, l'âge lors d'une première grossesse. Enfin, nous n'avons pas de données précises sur les doses d'estrogènes utilisées dans les pilules prescrites [4].

■ Cas particuliers

1. Antécédents familiaux de cancer du sein

Silvera a rapporté une étude prospective de cohorte canadienne portant sur 27 318 femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Au cours des 16 ans de suivi, 1 707 cancers du sein sont apparus, dont 795 avec des antécédents au premier degré. Aucune augmentation du risque n'a été observée (HR : 0,88 ; 0,73-1,07), effet durée significatif pour la réduction du risque ($p = 0,03$) et HR égal à 1,03 (0,78-1,38) en cas d'antécédent au premier degré [5].

Gaffield [6] a mené une revue de 10 études et d'une méta-analyse publiées sur le même sujet entre 1996 et 2008. Il n'a globalement pas retrouvé d'augmentation du risque ni dans les études de cohorte, ni dans les études cas-témoins avec cependant un doute pour les pilules d'avant 1975. Une étude italienne plus récente ne retrouve pas non plus de risque accru [7]. Pour l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), il n'y a donc pas de restriction à l'usage de la contraception orale en cas d'antécédent familial.

2. Mutations BRCA

En cas de mutation *BRCA1/2*, les études étaient contradictoires, plusieurs méta-analyses ont été effectuées – l'une regroupant 18 études et 2 855 femmes avec un cancer du sein – et ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque (*Standardized Risk ratio* [SRR]: 1,13 ; 0,88-1,45). Il n'a pas été observé d'effet durée, mais un surrisque a en revanche été noté pour les pilules prescrites avant 1975 (effet dose ?) [8].

Moorman a repris 8 études et ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein : OR : 1,21 (0,93-1,58) avec pour *BRCA1*: OR: 1,19 (0,92-1,55) et pour *BRCA2*: OR: 1,36 (0,93-1,58). Il n'a pas été mis en évidence d'effet durée [9].

Cibula a également effectué une méta-analyse qui conclut que les études sont hétérogènes, mais il ne retrouve pas de risque augmenté : *BRCA1* : 1,08 ; $p = 0,250$ et *BRCA2* : 1,03 ; $p = 0,788$. Il souligne cependant qu'une étude de cohorte montre un risque augmenté pour *BRCA1* (OR : 1,48 ; 1,14-1,92) [10].

En 2014, Friebe rapporte en reprenant 7 études qu'il n'existe pas d'élévation du risque pour les études cas-témoins mais en revanche une augmentation du risque pour les études prospectives [11]. Aucun effet durée n'a été mis en évidence.

La pilule pourrait avoir un effet différent selon l'âge du début de l'utilisation et une utilisation avant 20 ans augmenterait le risque en cas de mutation *BRCA1* [12]. Quoi qu'il en soit, à ce jour, la pilule n'est donc pas contre-indiquée en cas de mutation *BRCA* mais il est probablement logique de l'utiliser à visée contraceptive et si possible de ne pas la débiter avant 20 ans en cas de mutation *BRCA1*. L'INCa dans la dernière publication de 2017 fait la recommandation suivante : "*L'utilisation d'une contraception, estroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes*

porteuses d'une mutation de *BRCA1/2* indemnes de cancer du sein."

3. Le risque diffère-t-il en fonction des sous-types de cancer du sein ?

● **Cancers lobulaires**

Aux États-Unis, Newcomer [13] a mené une étude cas-témoins en comparant 493 cancers lobulaires à 5 510 cancers canaux et à 9 311 témoins. Cette étude a mis en évidence un risque accru pour les cancers lobulaires (RR: 2,6; 1-7,1), le risque semblant plus net en cas d'utilisation récente ($p = 0,017$). Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec les cancers canaux infiltrants (CCI) (RR: 1,2; 0,8-1,9).

Nyante [14] n'a en revanche pas retrouvé les mêmes résultats: en comparant 100 cancers lobulaires, 1 164 cancers canaux et 1 501 témoins, il n'a pas mis en évidence de risque plus important de survenue de cancer lobulaire (OR: 1,10; 0,68-1,78) avec, pour les cancers canaux infiltrants, un *odd ratio* égal à 1,21 (1,01-1,45). Il a donc conclu qu'il n'y avait pas de différence notable liée à la contraception orale. Les résultats des études sont donc hétérogènes (**tableau I**).

● **Carcinomes in situ**

Cette question est d'importance car elle pourrait faire évoquer un rôle précoce de la pilule dans la carcinogénèse et pas uniquement un éventuel rôle promoteur sur des cellules cancéreuses préexistantes. Claus a mené une étude cas-témoins chez 875 femmes atteintes d'un carcinome canalaire *in situ* (CCIS) appariées à 999 témoins aux États-Unis. Il ne retrouve aucune élévation du risque (OR: 1; 0,8-1,2). Il n'a pas mis en évidence d'effet durée, ni d'effet dose, ni de différence en fonction du type d'estrogène ou de progestatif. Il n'a pas non plus retrouvé de différence en fonction de l'âge à la première utilisation ni en fonction des antécédents familiaux [19].

Études	RR/OR	IC	Remarques
Newcomer (2003) [13]	CCI: 1,2 CLI: 2,6	0,8-1,9 1,0-7,1	Pour 15 ans et plus d'utilisation
Li (2003)	CCI: 1,0 CLI: 1,6	0,7-1,4 1,0-2,6	
Sweeney (2007) [16]	CCI: 1,05 CLI: 1,20	0,90-1,22 0,82-1,75	
Rosenberg (2006) [17]	CCI: 0,9 CLI: 0,9	0,7-1,1 0,6-1,4	Pour plus de 5 ans d'utilisation
Nyante (2008) [14]	CCI: 1,21 CLI: 1,10	1,01-1,45 0,68-1,74	
Nyante (2013) [18]	CCI: 1,06 CLI: 1,10	0,99-1,13 0,94-1,30	

Tableau I: Cancers canaux, cancers lobulaires et contraception. CCI: cancers canaux infiltrants; CLI: cancers lobulaires infiltrants.

Les études de Gill et de Nichols ne retrouvent pas non plus d'élévation significative de l'incidence des CCIS sous pilule [20, 21].

● **Qu'en est-il pour les cancers triple négatifs ?**

Phipps [22] a mené une étude rétrospective dans le cadre de l'étude WHI. Parmi 155 723 femmes, 307 cancers du sein triple négatifs ont été comparés à 2 610 cancers RH+. Aucune élévation du risque n'a été mise en évidence en association avec la pilule ni aucun effet durée. Cependant, une méta-analyse de différentes études sur le sujet a mis en évidence un risque accru de cancer du sein triple négatif en association avec la pilule (OR: 1,31; 1,18-1,45) [23]. Les résultats des études sont donc discordants, certaines retrouvant essentiellement un risque accru de cancers lumineux A (RH+) à la différence de la méta-analyse précitée. Quoi qu'il en soit, la majorité ne semble pas retrouver d'association avec les cancers surexprimant HER2.

4. La pilule augmente-t-elle le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral ?

Figueiredo [24] a conduit une étude cas-témoins en Californie: 708 patientes avec un cancer du sein bilatéral asynchrone ont été comparées à 1 395 patientes avec

un cancer du sein unilatéral. L'utilisation de la pilule avant le diagnostic n'a pas augmenté le risque (OR: 0,88; 0,67-1,16). Il n'a pas été mis en évidence d'effet durée ni de risque majoré en cas d'utilisation à un jeune âge, ni de risque accru en cas d'utilisation après le diagnostic du premier cancer (OR: 1,56; 0,71-3,45).

■ **Contraception progestative**

Skegg [25] a mené une étude cas-témoins chez des femmes atteintes de cancer du sein qui avaient pris une contraception par lévonorgestrel 0,03 mg ou par norethistérone (0,35 mg) et a retrouvé globalement un risque relatif non augmenté à 1,1 (0,73-1,5). Il a observé cependant un risque plus élevé en cas de contraception progestative prise avant 34 ans (RR: 2,3; 1,2-4,3), le risque semblant lié à la durée ($p = 0,06$) et en cas d'utilisation dans les 10 années précédant le cancer (RR: 1,6; 1-2,4). Le risque était en revanche diminué si les progestatifs avaient été utilisés plus de 10 ans auparavant (RR: 0,44; 0,22-0,90). Il n'a pas retrouvé d'effet protecteur avec la durée d'utilisation.

Des résultats similaires avaient été notés avec les progestatifs injectables (dépôt méthoxyprogestérone). En effet, Paul [26] avait retrouvé un risque de can-

Contraception

POINTS FORTS

- Une petite augmentation du risque est mise en évidence avant la ménopause, qui régresse à l'arrêt de la pilule.
- Il n'y a pas de surrisque majoré en cas d'antécédent familial ou de mutation BRCA.
- *"L'utilisation d'une contraception, estroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein"* (INCa, 2017).
- Concernant la contraception progestative, nous disposons de données hétérogènes nécessitant des études complémentaires.
- Concernant le SIU au lévonorgestrel, les données contradictoires ne permettent pas d'avoir de certitude.

cer du sein multiplié par 2 en cas d'utilisation avant l'âge de 34 ans et un risque relatif de 1,7 si les progestatifs avaient été utilisés dans les 5 ans précédant l'apparition du cancer. La WHO [27, 28] avait noté un risque relatif de 2 (1,5-2,8) en cas de prise avant 35 ans ou en cas d'utilisation dans les 5 dernières années. Là encore, ces études peuvent simplement refléter une surveillance accrue chez ces femmes ou un éventuel effet promoteur sur des cancers infracliniques.

Shapiro [29] a rapporté une étude cas-témoins menée en Afrique du Sud (419 femmes atteintes appariées à 1 625 témoins) avec le DMPA (dépôt d'acétate de médorxyprogestérone) en injectable. Les conclusions sont identiques : globalement pas d'élévation du risque (RR: 0,9; 0,7-1,2), pas d'effet durée ni d'effet en fonction du délai par rapport à la dernière utilisation. En revanche, en cours d'utilisation, il a observé un risque majoré entre 35 et 44 ans (RR: 2,3; 1,3-4,1).

Strom en 2004 [30], là encore en s'intéressant à une contraception par DMPA mais également par un implant libérant du lévonorgestrel et en comparant 4 575 cas de cancer du sein diagnostiqués entre 1994 et 1998 appariés à

4 682 témoins, n'a pas retrouvé d'élévation du risque (OR: 0,9; 0,7-1,2) ni en cas d'utilisation en cours (OR: 0,7; 0,4-1,3) ou d'utilisation dans les 5 ans (OR: 0,9; 0,5-1,4). Il n'a pas retrouvé de différence en fonction de l'âge. En cas de début de l'utilisation avant 35 ans, l'OR est de 0,9 (0,6-1,3). Il n'a pas mis d'effet durée en évidence et n'a pas montré d'augmentation du risque avec les progestatifs implantables.

Concernant les micropilules progestatives, dans la méta-analyse de 1996, on retrouvait 0,8 % d'utilisatrices. Une tendance à une augmentation du risque non significative (RR: 1,17; $p = 0,06$) était observée.

Dans la publication de Kumle [31], le surrisque était identique entre estroprogestatifs et progestatifs. Dans celle de Dumeaux [32], aucun surrisque significatif n'a été mis en évidence.

En 2018, une étude norvégienne a retrouvé une élévation du risque de cancer du sein en association avec la contraception orale chez les femmes préménopausées. Les auteurs avancent que le risque pour les pilules progestatives et pour une utilisation de plus de 5 ans est associé aux cancers RE+ (HR: 1,59; 1,09-

2,32) et RE+, RP+ (HR: 1,63; 1,07-2,48) mais pas aux cancers RE- à la différence de la contraception estroprogestative. Ces données sont très certainement à confirmer [33].

Il n'y a donc pas, semble-t-il, de risque accru lié à la contraception progestative mais pas non plus d'effet protecteur mis en évidence. Nous n'avons aucune donnée quant à la contraception macroprogestative *per os* qui a été souvent prescrite en France en préménopause.

■ SIU et cancer du sein

Qu'en est-il du système intra-utérin au lévonorgestrel ?

Backman [34] a rapporté une étude portant sur 17 360 femmes utilisatrices en Finlande dont l'incidence de survenue de cancer du sein a été comparée à l'incidence de la population finlandaise par tranche d'âge. Ce type d'étude est possible notamment dans les pays scandinaves où il existe un registre national du cancer et des données détaillées sur les prescriptions médicales. Aucune augmentation significative du risque de développer un cancer du sein n'a été mise en évidence.

Dinger a mené une étude cas-témoins sur ce dispositif intra-utérin (DIU) en Finlande et en Allemagne [35]. 5 113 patientes âgées de moins de 50 ans lors du diagnostic, avec un cancer du sein diagnostiqué entre 2000 et 2007, ont été appariées avec 20 452 témoins. Il a été observé 1 085 utilisatrices parmi les cas (22 %) et 1 130 (21 %) parmi les utilisatrices d'un DIU au cuivre (respectivement 4 261 et 4 298 chez les témoins). Il n'y a donc pas d'augmentation du risque par rapport aux utilisatrices d'un DIU au cuivre (OR: 0,99; 0,88-1,12).

Ces données étaient donc rassurantes, cependant Soini a publié une étude de population à partir de registres de la "sécurité sociale" et du cancer en

Finlande. 2015 cancers du sein parmi 93 843 utilisatrices d'un SIU au lévonorgestrel pour ménorragies ont été colligés entre 1994 et 2007 avec une médiane de suivi de 11 ans. Il a été mis en évidence un risque accru de cancer du sein par rapport au risque attendu, tant pour les cancers canalaire que pour les cancers lobulaires infiltrants :

- cancer canalaire : taux d'incidence standardisé (SIR) = 1,20 (1,14-1,25) ;
- cancer lobulaire : SIR = 1,33 (1,20-1,46).

Le risque s'élève après 5 ans d'utilisation et, en cas d'utilisation d'au moins 2 SIU, il a été mis en évidence un surrisque majoré notamment pour les cancers lobulaires (SIR = 1,73 [1,37-2,15]) [36]. Deux autres publications ont été rapportées depuis, dont une israélienne qui ne montre pas de surrisque [37, 38].

Mortalité, pilule et cancer du sein

En 2010 sont parus deux articles britanniques sur la mortalité associée à la pilule. Il n'a pas été mis en évidence de risque accru de mortalité par cancer mais, dans l'étude du RCGP [39], une réduction de celle-ci (RR: 0,85 ; 0,78-0,93) et pas d'élévation de la mortalité par cancer du sein (RR: 0,90 ; 0,74-1,08). Dans l'étude de l'Oxford-Family Planning Association (OFPA) [40], là encore, on ne note pas d'augmentation de la mortalité tous cancers confondus (HR: 0,9 ; 0,8-1,0) ni par cancer du sein (HR: 1,0 ; 0,8-1,2).

Conclusion

Ces données sont donc globalement rassurantes mais il existe cependant des sous-groupes pour lesquels des données supplémentaires sont nécessaires, plus particulièrement chez les femmes jeunes. La petite élévation du risque parfois observée est peut-être uniquement liée à un biais de dépistage mais on ne peut éliminer un effet promoteur sur

d'éventuelles cellules cancéreuses préexistantes ou un surrisque chez certaines jeunes femmes, par exemple en cas de polymorphismes génétiques (NADPH quinone oxoréductase NQO1) orientant l'éthinylestradiol vers des dérivés quinones [41] comme cela a pu être mis en évidence après la ménopause [42]. Des études complémentaires restent nécessaires concernant les différents types de pilule. Le risque est probablement majoré après 40 ans en raison de l'élévation "spontanée" de l'incidence du cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*, 1996;54 (3 Suppl):1S-106S.
2. KAHLNBORN C, MODUGNO F, POTTER DM *et al.* Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006;81:1290-1302.
3. GIERISCH JM, COEYTAUX RR, URRUTIA RP *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013;22:1931-1943.
4. MØRCH LS, SKOV LUND CW, HANNAFORD PC *et al.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017;377:2228-2239.
5. SILVERA SAN, MILLER AB, ROHAN TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*, 2005;16:1059-1063.
6. GAFFIELD ME, CULWELL KR, RAVI A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception*, 2009;80:372-380.
7. GRANDI G, TOSS A, CAGNACCI A *et al.* Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. *Clin Breast Cancer*, 2018;18:e15-24.
8. IODICE S, BARILE M, ROTMENSZ N *et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2010;46:2275-2284.
9. MOORMAN PG, HAVRILESKY LJ, GIERISCH JM *et al.* Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013;31:4188-4198.
10. CIBULA D, ZIKAN M, DUSEK L *et al.* Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011;11:1197-1207.
11. FRIEBEL TM, DOMCHEK SM, REBBECK TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2014;106:dju091.
12. KOTSPOPOULOS J, LUBINSKI J, MOLLER P *et al.* Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2014;143:579-586.
13. NEWCOMER LM, NEWCOMB PA, TRENTHAM-DIETZ A *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer*, 2003;106:961-964.
14. NYANTE SJ, GAMMON MD, MALONE KE *et al.* The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer*, 2008;122:936-941.
15. LI CI, MALONE KE, PORTER PL *et al.* Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*, 2003;289:3254-3263.
16. SWEENEY C, GIULIANO AR, BAUMGARTNER KB *et al.* Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among U.S. Hispanic and non-Hispanic white women. *Int J Cancer*, 2007;121:2517-2523.
17. ROSENBERG LU, MAGNUSSON C, LINDSTRÖM E *et al.* Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res*, 2006;8:R11.
18. NYANTE SJ, DALLAL CM, GIERACH GL *et al.* Risk factors for specific histopathological types of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*, 2013;178:359-371.
19. CLAUS EB, STOWE M, CARTER D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res Treat*, 2003;81:129-136.

Contraception

20. GILL JK, PRESS MF, PATEL AV *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma *in situ* (United States). *Cancer Causes Control*, 2006;17:1155-1162.
21. NICHOLS HB, TRENTAM-DIETZ A, EGAN KM *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma *in situ*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007;16:2262-2268.
22. PHIPPS AI, CHLEBOWSKI RT, PRENTICE R *et al.* Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:470-477.
23. LI L, ZHONG Y, ZHANG H *et al.* Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 2017;7:76-80.
24. FIGUEIREDO JC, BERNSTEIN L, CAPANU M *et al.* Oral contraceptives, postmenopausal hormones, and risk of asynchronous bilateral breast cancer: the WECARE Study Group. *J Clin Oncol*, 2008;26:1411-1418.
25. SKEGG DC, PAUL C, SPEARS GF *et al.* Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand. *Cancer Causes Control*, 1996;7:513-519.
26. PAUL C, SKEGG DC, SPEARS GF. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *BMJ*, 1989;299:759-762.
27. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Br J Cancer*, 1990;61:110-119.
28. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Lancet*, 1991;338:833-838.
29. SHAPIRO S, ROSENBERG L, HOFFMAN M *et al.* Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol*, 2000;151:396-403.
30. STROM BL, BERLIN JA, WEBER AL *et al.* Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*, 2004;69:353-360.
31. KUMLE M, WEIDERPASS E, BRAATEN T *et al.* Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002;11:1375-1381.
32. DUMEAUX V, ALSAKER E, LUND E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer*, 2003;105:844-850.
33. BUSUND M, BUGGE NS, BRAATEN T *et al.* Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer*, 2018;142:2293-2302.
34. BACKMAN T, RAURAMO I, JAAKKOLA K *et al.* Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*, 2005;106:813-817.
35. DINGER J, BARDENHEUER K, MINH TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*, 2011;83:211-217.
36. SOINI T, HURSKAINEN R, GRÉNMAN S *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*, 2016;55:188-192.
37. SIEGELMANN-DANIELI N, KATZIR I, LANDES JV *et al.* Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat*, 2018;167:257-262.
38. JAREID M, THALABARD JC, AARFLOT M *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol*, 2018;149:127-132.
39. HANNAFORD PC, IVERSEN L, MACFARLANE TV *et al.* Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010;340:c927.
40. VESSEY M, YEATES D, FLYNN S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*, 2010;82:221-229.
41. FOWKE JH, SHU XO, DAI Q *et al.* Oral contraceptive use and breast cancer risk: modification by NAD(P)H:quinone oxoreductase (NQO1) genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004;13:1308-1315.
42. FUHRMAN BJ, SCHAIRER C, GAIL MH *et al.* Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2012;104:326-339.

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

Sexologie

Traitement par acide hyaluronique de la sécheresse vaginale et des troubles sexuels

RÉSUMÉ : La déprivation œstrogénique impacte la vie sexuelle : sécheresse vaginale, dyspareunies et troubles de la libido. Ce phénomène survient chez les femmes après la ménopause et également chez celles traitées pour un cancer du sein par hormonothérapie adjuvante. Le traitement par acide hyaluronique sur la sphère génitale apporte une solution efficace grâce à la réhydratation vaginale.



P. SABBAN-SERFATI
Gynécologue-obstétricien,
Hôpital Américain, PARIS.

À la ménopause, la sécrétion ovarienne des œstrogènes est stoppée. L'aménorrhée survient, accompagnée des troubles génitaux. La muqueuse vaginale est rapidement déshydratée et entraîne une dyspareunie. Les troubles de la libido apparaissent et perturbent la vie sexuelle des couples. La qualité globale de la vie est altérée. Ce même phénomène de carence œstrogénique survient après un cancer du sein, lorsque les femmes sont sous hormonothérapie adjuvante et se retrouvent dans le même état de déprivation œstrogénique, même jeunes.

Le bénéfice de l'acide hyaluronique (AH) sur la sphère génitale est connu, démontré et publié chez la femme après la ménopause. Aurait-il le même intérêt chez la femme après cancer du sein sous hormonothérapie adjuvante et qui présente les mêmes effets secondaires sexuels ? Cet article est la présentation d'un traitement par AH sur la sphère génitale dans le but d'améliorer les effets secondaires sexuels et donc la qualité de vie des patientes. Les résultats très encourageants pourraient améliorer la compliance.

Cancer du sein et hormonothérapie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Aujourd'hui, l'hormonothérapie est de plus en plus fréquemment utilisée dans la prise en charge du traitement adjuvant des cancers du sein (tamoxifène, anti-aromatases). Dans les cancers du sein hormonodépendants, le traitement adjuvant hormonal poursuivi pendant 5 ans réduit considérablement les risques de récidives [1-3]. Dans les différents essais publiés, le taux de récidive est environ 50 % inférieur à celui du groupe témoin (**fig. 1**).

Après cancer du sein, l'hormonothérapie adjuvante est donc essentielle. Mais, le problème, c'est la compliance. Et la compliance dépend des effets secondaires, en particulier des effets secondaires sexuels. Actuellement, dans tous les congrès, on parle de cette compliance. Lors du dernier congrès de l'Esmo en 2018, le suivi de la cohorte prospective française CANTO [4] a montré qu'à 1 an, 1 femme sur 10 ne prend plus du tout son traitement hormonal à cause des effets secondaires. L'arrêt

Sexologie

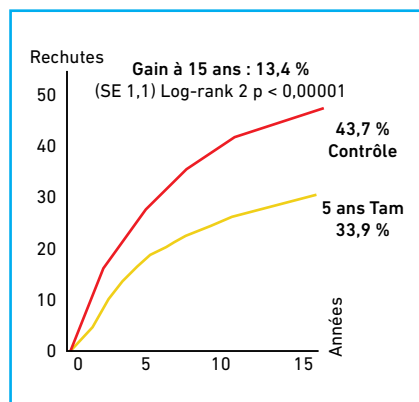


Fig. 1 : Résultats du traitement adjuvant par tamoxifène (d'après [3]).

de l'hormonothérapie est associé à un risque plus élevé de récurrence du cancer du sein [5, 6].

Les effets secondaires sexuels [2, 3, 7, 8] sont reconnus seulement depuis quelques années : sécheresse vaginale (importante chez 30 % des femmes) et baisse de la libido (importante chez 28 % des femmes). Vivre est-il plus important que guérir ? Une prise en charge rapide et efficace de ces effets secondaires doit pouvoir améliorer la compliance.

L'acide hyaluronique

Jusqu'à présent, très peu d'études se sont intéressées aux conséquences sexuelles de la privation œstrogénique chez les femmes sous hormonothérapie après cancer du sein. Aucune enquête n'a porté sur le bénéfice des injections d'AH [9, 10]. Or, il se trouve que la sécheresse vaginale est la deuxième conséquence la plus importante, avec sa répercussion sur la vie sexuelle des couples, avant même les bouffées de chaleur. C'est la plupart du temps **un tabou** : les femmes n'osent pas en parler, ni au gynécologue ni à l'oncologue. Seulement 30 % des femmes sont traitées.

Il existe des traitements classiques locaux hydratants astreignants et peu efficaces : il s'agit des ovules ou comprimés

vaginaux, des gels hydratants ou des lubrifiants. Mais les femmes souhaitent des solutions simples et durables.

Un des traitements innovants est médicamenteux : l'acide hyaluronique. Cette molécule a un caractère particulier, son hygroscopie, c'est-à-dire qu'elle peut attirer jusqu'à 1 000 fois son poids en eau, ce qui engendre la réhydratation vaginale. Désirial est la seule molécule mise au point par un laboratoire français, Vivacy, ayant obtenu l'autorisation européenne d'utilisation dans la sphère génitale (CE). Il s'agit d'une association d'AH et de mannitol, un antioxydant dont l'effet potentialise l'action de l'AH [11, 12]. Son utilisation est simple, à condition d'une formation rigoureuse et du respect des règles élémentaires d'asepsie. La séance se pratique au cabinet, pendant une durée moyenne de 20 minutes, sous anesthésie locale.

Au cours des trois dernières années, au même titre que pour les femmes ménopausées, j'ai appliqué le traitement par AH chez les patientes sous traitement adjuvant pour cancer du sein hormono-dépendant souffrant de dyspareunies, quel que soit leur âge. Dans ma modeste expérience, sur une centaine de cas, l'efficacité du traitement par AH a été très significative et a apporté une nette amélioration de la santé sexuelle et de la compliance au traitement adjuvant.

En pratique

Un examen gynécologique préalable est indispensable (**tableau I**) pour repérer

Simplicité mais rigueur
Examen gynécologique préliminaire Attention aux contre-indications
Au cabinet médical Technique simple et rapide
Sous anesthésie locale Indolore

Tableau I : Déroulement de la séance.

les contre-indications locales (infection vaginale et infection herpétique active) ainsi que les contre-indications générales (troubles de la coagulation sanguine, prise d'anticoagulants, maladies auto-immunes).

L'AH se présente sous forme injectable. La séance peut commencer par la respiration dans le masque du gaz MEOPA (mélange oxygène et protoxyde d'azote) qui permet une bonne relaxation des patientes sans pour autant les handicaper après l'injection – le gaz est éliminé instantanément au fur et à mesure. Puis, on pratique une anesthésie par injection de xylocaïne (**fig. 2**).

Une désinfection rigoureuse doit être pratiquée. L'injection d'AH doit être superficielle, sous muqueuse, à l'aide d'aiguilles très fines de 27 ou 30 G. Les zones à traiter sont les zones les plus fragiles et les plus douloureuses, en particulier pendant les rapports sexuels lors de la pénétration : il s'agit du vestibule et du tiers inférieur du vagin. L'injection sera centrée sur ces zones. La dose moyenne injectée est de 0,5 mL en moyenne dans le vestibule et 1 à 1,5 mL dans la partie postérieure du vagin (chaque boîte de Désirial contient une seringue de 1 mL et deux aiguilles de 27 et 30 G).

L'injection au niveau du vestibule se fait selon la technique rétrotraçante ou en éventail (**fig. 3**). L'injection dans la partie postérieure du vagin se fait par de multiples piqûres (**fig. 4**). Des précautions d'emploi élémentaires s'imposent : éviter la paroi antérieure du vagin et en particulier le centre qui abrite l'urètre.



Fig. 2 : Préparation de la patiente : désinfection et anesthésie locale.



Fig. 3 : Injections dans le vestibule.

Les patientes doivent éviter les rapports sexuels et certains sports pendant les quelques jours qui suivent l'intervention. Il est recommandé de renouveler les injections, en tout cas la première année, au bout de 6 mois, qui est la durée de demi-vie du produit. En effet, il convient de ne pas attendre que les troubles réapparaissent pour traiter. Les années suivantes, les injections peuvent être plus espacées.

Résultats

On connaît l'efficacité du traitement par acide hyaluronique chez les femmes ménopausées. J'ai eu l'idée de traiter les patientes présentant des effets secondaires sexuels sous traitement adjuvant de la même façon (fig. 5). Ce travail concerne mon activité entre 2015 et 2017, période pendant laquelle j'ai eu l'occasion de traiter 110 femmes sous hormonothérapie pour cancer du sein et souffrant de sécheresse vaginale et de dyspareunie. Elles proviennent soit de ma propre patientèle, soit étaient adressées par des oncologues.

Les résultats de la première injection sont significatifs et résumés dans la figure 6. À 1 mois, 90 % des patientes sont globalement satisfaites, 75 % très satisfaites et 15 % moyennement satisfaites. Mais ce taux de satisfaction diminue nettement à 6 mois (45 % de non-satisfaites). À noter que 15 % des femmes sont perdues de vue à 6 mois.



Fig. 4 : Injections dans la muqueuse vaginale.

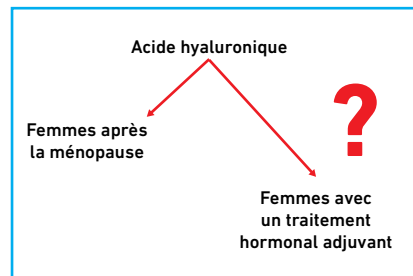


Fig. 5 : Acide hyaluronique : efficacité similaire ?

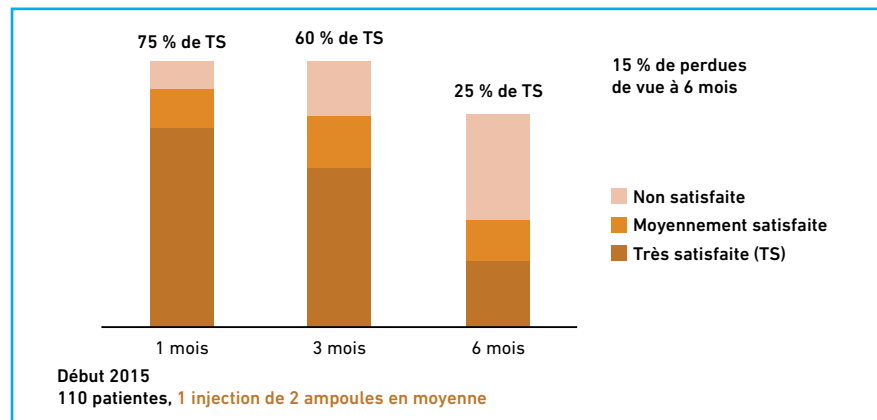


Fig. 6 : Résultats : indice de satisfaction.

Le très faible taux d'échec est probablement d'origine multifactorielle et plus complexe qu'un simple trouble organique. Ce délai d'efficacité de 6 mois coïncide parfaitement avec la demi-vie de la molécule. Cette importante constatation pourrait inciter à préconiser le renouvellement de l'injection dès ce délai, avant même que les troubles ne réapparaissent. Aucune complication n'est survenue et une séance a dû être interrompue en raison des douleurs excessives ressenties par la patiente.

À condition du respect des recommandations, le traitement par AH permet une réhydratation rapide de la muqueuse vaginale. Les séances sont bien vécues par les patientes. La sensation de bien-être et de confort local, associée à une disparition des brûlures et de la sécheresse, est majoritairement exprimée très rapidement. Enfin, la disparition des dyspareunies permet la restauration progressive de la vie sexuelle. Les témoignages sont enthousiastes. Ce traitement est révolutionnaire car il est simple et sans danger à condition de respecter les recommandations. En effet, le trouble de la santé sexuelle des patientes traitées pour cancer du sein se positionne au troisième rang des préoccupations majeures des femmes atteintes d'un cancer. En améliorant la qualité de vie, il améliore la compliance à ce traitement hormonal adjuvant essentiel. En oncologie, l'acide hyaluronique doit avoir sa place dans les soins de support.

Sexologie

POINTS FORTS

- La déprivation œstrogénique entraîne des troubles sexuels en rapport avec la sécheresse vaginale.
- Ce phénomène survient après la ménopause, mais aussi sous hormonothérapie adjuvante après cancer du sein.
- Une solution efficace : l'acide hyaluronique.
- Le but est de réhydrater les muqueuses.
- L'amélioration des troubles sexuels va permettre l'amélioration globale de la qualité de vie et l'amélioration de la compliance à l'hormonothérapie adjuvante.

Malheureusement, ce traitement ne concerne encore qu'une petite minorité de la population féminine, extrêmement bien informée ! Jusqu'à présent, très peu d'études existent concernant l'impact de l'hormonothérapie sur la santé sexuelle et pratiquement aucune étude sur le traitement par AH de la sécheresse vaginale et des troubles sexuels des femmes sous hormonothérapie comme traitement adjuvant du cancer du sein. Il convient d'agir sur deux axes :

- lever le tabou ;
- sensibiliser les oncologues, les gynécologues et les médecins traitants à cette préoccupation majeure des femmes.

Les femmes souffrent du sentiment de perte de féminité : l'amélioration immédiate de la santé sexuelle impacte leur qualité de vie et va leur permettre de mieux gérer à long terme les effets secondaires généraux, et ainsi d'améliorer la compliance.

Conclusion

Cette étude démontre l'efficacité du traitement par acide hyaluronique sur la sphère génitale, quelle que soit l'origine de la privation œstrogénique – la ménopause ou l'hormonothérapie adjuvante après cancer du sein. L'amélioration de la santé sexuelle impacte directement la qualité de vie des femmes. Ainsi, la

compliance à l'hormonothérapie adjuvante devrait s'améliorer de façon significative. Or, l'amélioration de la compliance a un impact direct sur la survie. Ce traitement qui, à l'origine, avait une indication purement fonctionnelle, de confort, voit son champ d'action s'élargir à une indication médicale et a toute sa place dans les soins de support.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005;365:1687-1717.
2. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-784.
3. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 2015;386:1341-1352.
4. PISTILLI B, PACI A, MICHIELS S *et al*. Serum assessment of non-adherence to adjuvant endocrine therapy (ET) among premenopausal patients in the prospective multicenter Canto cohort. *Ann Oncol*, 2018;28.
5. HERSHMAN DL, SHAO T, KUSHI LH *et al*. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011;126:529-537.
6. CHIRGWIN JH, GIOBBIE-HURDER A, COATES AS *et al*. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the breast international group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *J Clin Oncol*, 2016;34:2452-2459.
7. BURSTEIN HJ, TEMIN S, ANDERSON H *et al*. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*, 2014;32:2255-2269.
8. FRECHETTE D, PAQUET L, VERMA S *et al*. The impact of endocrine therapy on sexual dysfunction in postmenopausal women with early stage breast cancer encouraging results from a prospective study. *Breast Cancer Res Treat*, 2013;141:111-117.
9. REEDER-HAYES K, MUSS HB. Vaginal estrogens and aromatase inhibitors. How safe is safe enough? *JAMA Oncol*, 2017;3:305-306.
10. XIAO H, JIANG X, CHEN C *et al*. Longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the quality of life of post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer: a systematic review. *Pharmacoecon Open*, 2018;2:359-369.
11. OLIVA C, FASOLA E. Acide hyaluronique et sphère génitale. FIGO Rome, 2012.
12. OLIVA C *et al*. Acide hyaluronique et sphère génitale. 1st Rome focus Meeting, 2012.

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

Chirurgie

Intérêt de la chirurgie ambulatoire en gynécologie et pour la chirurgie du sein

RÉSUMÉ : Le principal intérêt de la chirurgie ambulatoire (CA) gynécologique et du sein est l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patientes : pour "réussir" en CA, toute la prise en charge périopératoire des patientes doit être optimisée (gestion des douleurs postopératoires, nausées, vomissements, réhabilitation, gestion des risques, information et éducation des patientes). De nombreuses publications ont confirmé que la CA gynécologique et du sein garantissait une qualité des soins et une sécurité des patientes identiques voire meilleures que celles en hospitalisation complète, et que la satisfaction des patientes était très importante.



C. VONS¹, S. ALRAN²

¹Service de Chirurgie digestive, Hôpitaux de Seine-Saint-Denis, site Avicenne, BOBIGNY; Université de Paris 13.

²Service de Sénologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

En France, la prise en charge ambulatoire (CA) permet aux patients opérés d'arriver et de rentrer à leur domicile le même jour, après un séjour de moins de 12 heures (définition internationale de la chirurgie ambulatoire) dans un établissement de soins (ES). La chirurgie gynécologique ambulatoire englobe un grand nombre d'interventions, depuis les plus simples (IVG, ligature tubaire), en passant par celles de complexité modérée, aux prises en charge plus complexes (hystérectomie, traitement du cancer du sein). L'évolution des taux de chirurgie ambulatoire de 2013 à 2018, pour les actes

marqueurs internationaux, figure sur le **tableau I**.

L'intérêt de la chirurgie ambulatoire gynécologique et du sein n'est peut-être pas clair. L'intérêt le plus évident est qu'elle réduit le coût des frais d'établissement [1, 2]. Toutefois, ce n'est pas la raison qui convainc le plus les professionnels de soins d'adopter cette approche. Ce qui motive les soignants est que, pour "réussir" cette CA, tous les aspects de la prise en charge périopératoire doivent être optimisés et les objectifs des médecins, des infirmières et des patients en matière de qualité

Intitulé	Taux 2013 (%)	Taux 2014 (%)	Taux 2015 (%)	Taux 2016 (%)	Taux 2017 (%)	Taux 2018 (%)
Ligature des trompes	79,55	82,87	85,96	87,85	81,96	83,96
IVG	89,7	90,2	90,5	90,09	91,1	91,2
Curetage	75,9	78,52	80,29	82,03	82,64	83,66
Hystérectomie	0,4	0,76	1,24	1,95	3,05	3,95
Tumorectomie	34,83	41,68	47,37	51,28	55,06	58,34
Mastectomie	13,84	18,32	24,7	28,46	32,91	37,04

Tableau I : Évolution de 2013 à 2018 des taux de chirurgie ambulatoire selon les actes marqueurs internationaux et en gynécologie.

Chirurgie

des soins sont très élevés, aboutissant invariablement à une amélioration de la qualité des soins.

Amélioration de la qualité des soins

La qualité et la rapidité de la récupération postopératoire sont incontournables en CA. Elles sont mesurées par le score de Chung qui valide la sortie et confirme la CA [3]. Ainsi, l'optimisation de la gestion de ce qui était habituellement considéré comme des effets habituels voire des "morbidités" mineures de la chirurgie et/ou de l'anesthésie est indispensable pour la réussite de la CA. La technique de réhabilitation améliorée postopératoire, ou RAAC, a été décrite spécifiquement pour la chirurgie gynécologique [4].

1. Optimisation de la prise en charge centrée sur la patiente

La prise en charge centrée sur le patient a la particularité d'évaluer et de prendre en compte le ressenti des patients comme leur anxiété, leur confort physique, leur autonomie physique et leur état émotionnel [5]. Évaluer le ressenti des patientes dès la phase préopératoire permet de mieux personnaliser leur prise en charge. Le rôle de l'équipe médicale et paramédicale, et notamment du chirurgien, sur le ressenti et les souhaits des patientes devant être opérées en ambulatoire est majeur. Ainsi S. Evans a montré qu'à condition que leur chirurgien le leur préconise, 81 % des patientes souhaitent sortir le jour même : pour être dans leur propre lit (73 %), avec leur famille (62 %) et manger leur propre nourriture (41 %) [6].

Avant une chirurgie du cancer du sein, il a été montré qu'à priori les patientes préféraient dormir une nuit à l'hôpital [7] par crainte de la douleur (23 %), d'avoir besoin éventuellement de réassurance (60 %) et d'avoir un drain (5 %). Mais, là encore, si le chirurgien leur recommandait l'ambulatoire et

les en informait, elles étaient tout à fait partantes [5].

2. Optimisation de l'information et de l'éducation des patientes

L'information et l'éducation des patientes sont fondamentales et indispensables en chirurgie ambulatoire, et leur contenu doit être adapté aux besoins des patientes qui vont être seules à leur domicile. Bien informées et éduquées sur leur traitement et la prise en charge en ambulatoire, les patientes et leur famille sont davantage encouragées à prendre des mesures proactives, à participer à la continuité des soins et au dépistage des complications postopératoires.

L'information et l'éducation des patientes, surtout en préopératoire, sont assez souvent optimisées par une consultation infirmière préopératoire et la remise de documents papiers (livret d'information sur la chirurgie du cancer du sein de l'hôpital Saint-Joseph illustré et validé par les associations de patientes) ou vidéo (Dravet F, CLCC Nantes, communication personnelle).

3. Optimisation de la prise en charge de l'anxiété

Une attention particulière est portée à l'anxiété chez les patientes opérées en ambulatoire en gynécologie, et ce d'autant qu'il s'agit d'un cancer et que toute prémédication aux benzodiazépines est proscrite en CA pour éviter l'endormissement postopératoire. En effet, la gestion optimisée de l'anxiété préopératoire est d'autant plus importante qu'elle peut être la cause d'une admission pour la nuit en postopératoire (conversion) et donc d'un échec de la CA [7].

Il a été montré qu'une arrivée le matin même de l'intervention et qu'une arrivée au bloc debout – beaucoup moins anxiogène que le transport en brancard et préservant la dignité des patientes qui restent habillées et peuvent garder leurs prothèses auditives, leurs lunettes

et leur prothèse capillaire – permettent de diminuer l'anxiété préopératoire. Dans une étude française, les patientes opérées d'un cancer du sein en ambulatoire étaient moins anxieuses que les patientes en hospitalisation conventionnelle (HC) [8].

Une consultation infirmière préopératoire qui évalue aussi le ressenti des patientes, et répète ou apporte un complément d'information et participe à leur éducation, participe largement à la diminution de l'anxiété préopératoire [9].

4. Optimisation de la prise en charge de la douleur postopératoire

Le score de Chung, qui conditionne la sortie des patientes le jour même de leur intervention, évalue entre autres la douleur postopératoire dont l'importance, sur une échelle de 0 à 10, ne doit pas être supérieure à 3. Sa prise en charge doit donc être optimisée.

>>> L'administration de morphine doit cependant être évitée pour éviter ses effets secondaires (endormissement et nausées/vomissements) et améliorer la qualité de la réhabilitation postopératoire. Une étude récente a montré qu'une anesthésie intraveineuse sans opioïdes était réalisable et qu'elle améliorerait la réhabilitation après laparoscopie gynécologique en ambulatoire [10].

>>> Une analgésie dite multimodale est recommandée, associant l'administration d'antalgiques non morphiniques par voie intraveineuse et orale (paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), donnés dès le début de l'intervention voire à titre de prémédication, à des gestes d'analgésie locale ou locorégionale : rachianesthésie unilatérale, block d'un tronc nerveux, instillations intra-abdominales locorégionales et infiltrations des cicatrices avec des analgésiques à résorption lente [6, 11].

>>> Pour la chirurgie pelvienne, par laparoscopie ou de reconstruction, il

a été montré que l'instillation dans la cavité pelvienne et l'infiltration des orifices de trocart par la ropivacaïne était efficaces sur la douleur post-opératoire [12].

>>> Pour la chirurgie du sein, la rachianesthésie unilatérale et le bloc paravertébral ont été utilisés et évalués en chirurgie ambulatoire par certaines équipes. Très récemment, en 2019, une étude randomisée contrôlée incluant 50 patientes opérées d'une mastectomie radicale pour cancer du sein, a suggéré, quant à elle, que le block paravertébral couplé à l'injection IV de dexaméthasone était associé à une efficacité supérieure sur la douleur [13].

>>> L'absence de drainage axillaire est aussi un facteur diminuant les douleurs postopératoires et il a été montré qu'il était possible, notamment en chirurgie ambulatoire [14]. Le drainage n'est cependant pas prohibitif lors d'une prise en charge ambulatoire si son suivi est programmé en ville.

5. Optimisation de la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires

L'épargne morphinique constitue déjà un enjeu de taille pour éviter les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) et il a été montré qu'elle était réalisable pour la chirurgie du sein et gynécologique [15]. L'administration de dexaméthasone et de dropéridol, selon le score d'Apfel, est très efficace dans la prévention des NVPO. Certains l'utilisent chez toutes les patientes opérées en ambulatoire (tolérance zéro en ambulatoire !). Il a aussi été évoqué le fait que le jeûne moderne – boissons sucrées autorisées jusqu'à 2 heures avant l'intervention – diminuait les NVPO.

6. Optimisation de la continuité des soins optimisée après la sortie

L'équipe médicale et paramédicale est responsable de la continuité des

soins après la sortie. L'organisation et les modalités des liens patient-hôpital mises en place sont plus ou moins importantes selon la complexité de l'acte et du cas du patient. Il s'agit toutefois de ne pas refaire l'hôpital à la maison. Actuellement, en chirurgie ambulatoire, toutes les patientes sont appelées à J + 1 ou reçoivent un SMS pour évaluer leur récupération. Une consultation infirmière peut être nécessaire pour un contrôle de la cicatrice, une consultation du médecin traitant, informé et formé au diagnostic de lymphocèle et

POINTS FORTS

- L'intérêt de la chirurgie gynécologique et du sein en ambulatoire n'est peut-être pas clair. Le plus évident, souvent mis en avant, est qu'elle réduit le coût des frais d'établissement. Pourtant, ce qui motive les soignants est ailleurs.
- Pour autoriser la sortie des patientes le jour même de l'intervention, tous les aspects de leur prise en charge périopératoire doivent être optimisés : une parfaite gestion des douleurs postopératoires, des nausées et vomissements et de la réhabilitation de toutes les fonctions est exigée. C'est la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC), récemment décrite spécifiquement pour la chirurgie gynécologique.
- Cette optimisation impose aussi une prise en charge centrée sur les patientes : leurs souhaits, leur anxiété et leur ressenti psychologique et physique sont évalués et pris en compte. L'information et l'éducation des patientes sont largement développées.
- Ainsi, de nombreuses publications ont montré que la chirurgie ambulatoire gynécologique et du sein garantissait une qualité des soins et une sécurité des patientes identiques voire meilleures que celles de l'hospitalisation complète (HC) :
 - les accidents thromboemboliques sont diminués ;
 - les infections du site opératoire sont très rares (< 1 %) et sans doute aussi diminuées comparées à l'HC ;
 - les hémorragies et hématomes postopératoires ne sont pas plus fréquents qu'en HC.
 Il a été montré que le taux des réadmissions à 30 jours après CA était identique à l'HC.
- Il a été montré aussi que les patientes étaient très satisfaites de la CA en gynécologie et chirurgie du sein, car elles n'étaient pas séparées de leurs proches, pouvaient manger et dormir chez elles, et ce même si elles étaient opérées d'un cancer.

qui aura accepté de le ponctionner, peut être nécessaire (Dravet F, communication personnelle). Certaines des visites ont été remplacées par un suivi *via* une application mobile. Dans tous les cas, tous les scénarios doivent avoir été évoqués avec la patiente (avec la conduite à tenir) et les coordonnées de l'unité de chirurgie ambulatoire (UCA) le jour et du chirurgien de garde, la nuit, doivent être communiquées. La chirurgie ambulatoire incite à la gestion planifiée des complications chirurgicales postopératoires potentielles en fonction de l'acte,

Chirurgie

partagée avec la patiente, le médecin traitant et l'infirmière libérale (IDEL).

7. Satisfaction des patientes

Il a été montré que la satisfaction des patientes après hystérectomie totale par laparoscopie en CA était identique à celle des patientes en HC de 2 ou 3 jours en 2018 [16]. Il a aussi été montré que la satisfaction de 102 patientes opérées d'un cancer du sein en CA (chirurgie conservatrice avec ganglion sentinelle) était identique à celles de 53 patientes opérées en HC [17]. Il faut noter que toutes ces études visant l'optimisation de la prise en charge périopératoire des patientes ont été réalisées après intervention gynécologique ou du sein en ambulatoire.

Diminution des complications postopératoires

1. Diminution des infections du site opératoire

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée montrant une diminution des infections du site opératoire (ISO) en cas de CA *versus* HC. On suppose que le taux d'infections nosocomiales (ISO exclues) est diminué en raison de la réduction de la durée du séjour hospitalier. Néanmoins, d'importantes études ont montré des taux très faibles d'ISO, proches de 1 %, en chirurgie gynécologique et mammaire, plutôt diminués en CA comparée à l'HC [18].

2. Diminution des accidents thromboemboliques postopératoires

Un étude d'une cohorte de 1 million de femmes a montré qu'en cas de CA le taux d'accidents thromboemboliques était diminué comparé à l'HC. En cas d'HC, le taux d'accidents thromboemboliques était 70 fois supérieur à celui observé en l'absence de toute chirurgie. En cas de CA, il n'était multiplié que par 10 [19].

3. Pas plus d'hémorragies ou d'hématomes

Des séries confirment l'absence d'augmentation du risque hémorragique ou de son retard au diagnostic après une hystérectomie en ambulatoire. Aucune des patientes revenues en urgence dans les 24-48 heures postopératoires n'avait d'hémorragie postopératoire [20]. Une étude italienne de 2016 portant sur 4 132 patientes opérées en ambulatoire d'une pathologie du sein a montré que seulement 0,1 % avaient été réadmisées pour hématome et/ou hémorragie [21].

Optimisation de l'organisation des soins à l'aide d'un chemin clinique

Comme spécifié précédemment, le niveau de qualité optimale nécessaire à la réussite de la CA oblige à une organisation des soins des patientes optimisée, planifiée à l'aide d'un chemin clinique [22]. Le chemin clinique, élaboré par l'ensemble de l'équipe, décrit toutes les étapes de la prise en charge incluant les phases pré- et postopératoires. Sont précisément définies les actions de chaque intervenant successif pour :

- permettre au patient une RAAC en moins de 6 heures ;
- gérer les risques postopératoires établissant des barrières de sécurité le long de son parcours.

La participation du patient, acteur de sa prise en charge et notamment de sa surveillance en postopératoire, doit être provoquée lors de son information et de son éducation préopératoire. Le chemin clinique implique aussi une évaluation continue de la qualité (suivi d'indicateurs).

Optimisation de la gestion des flux des patientes

Parfois prise en charge par des gestionnaires de flux, la gestion des flux

analyse le cheminement des patientes, à la recherche des temps perdus, des temps d'attente (*lean management*). Cette gestion est d'autant plus importante pour la chirurgie du cancer du sein où se succèdent plusieurs intervenants : le radiologue pour le repérage de la lésion, le scintigraphiste pour le ganglion sentinelle, le radiothérapeute pour la radiothérapie peropératoire. Il avait été montré que le taux de chirurgie ambulatoire en cas de chirurgie du cancer du sein variait de façon décroissante selon le nombre d'intervenants [23]. Elle reste cependant réalisable, comme l'a montré une étude randomisée comparative sur 40 patientes opérées en ambulatoire d'un cancer du sein [24].

Sécurité des patientes préservée

La sécurité des patientes, maintenue voire améliorée, est évaluée par le suivi des réadmissions des patientes dans les 30 jours postopératoires, mais cela n'est pas toujours fait en France. En CA, des barrières de sécurité sont mises en place sur le chemin clinique des patientes quel que soit l'acte et acte par acte. L'information et l'éducation des patientes sur les suites opératoires habituelles et les signes d'alerte sont particulièrement soignées. S'il existe un risque hémorragique, une surveillance en UCA de 6 heures en postopératoire peut être décidée ou une NFS réalisée avant la sortie. Un suivi par des consultations en ville ciblées peut s'avérer nécessaire.

Il n'existe pas non plus d'étude prospective randomisée comparative évaluant la morbidité et la mortalité postopératoires après une prise en charge en ambulatoire ou en HC. Une étude a montré que le taux de réadmissions à 30 jours n'était pas différent qu'une chirurgie pour cancer du sein soit réalisée en CA (n = 537 patientes) ou en HC (n = 372 patientes) [25]. Une autre étude a montré que le taux de réadmissions n'était pas différent que les patientes

Variables analysées	Patientes en CA (n = 1742)	Patientes en chirurgie avec HC (n = 535)	p
Nombre de réadmissions à 30 jours	37 (0,02 %)	25 (0,05 %)	0,07
Durée d'hospitalisation moyenne après réadmission (jours)	3 (1-27)	4 (1-17)	0,07
Complications	37 (2 %)	25 (5 %)	0,69
– hématome de paroi ou hémorragie	15	7	
– infection de paroi	13	9	
– autres	9	9	
Nombre de réinterventions	10 (0,5 %)	5 (0,9 %)	0,77

Tableau II : Comparaison des taux de réadmissions à 30 jours et leurs causes après une mastectomie partielle pour cancer, réalisée soit en chirurgie ambulatoire (CA) (1742 patientes), soit en hospitalisation conventionnelle (HC) (535 patientes) [23].

aient eu une hystérectomie par laparoscopie en CA (n = 1855) ou en HC (n = 8890) (**tableau II**) [25].

Conclusion

La prise en charge ambulatoire en chirurgie gynécologique et du sein présente de nombreux intérêts pour les patientes, pour le médecin et pour l'hôpital. Pour les patientes, elle améliore le confort (anxiété et retour rapide avec leurs proches), diminue la durée du séjour hospitalier et donc le risque d'accidents thromboemboliques, diminue probablement l'exposition aux infections nosocomiales et favorise une reprise plus rapide des activités quotidiennes sociales et professionnelles. La sécurité est maintenue même pour des interventions complexes. Cette qualité des soins et de la sécurité des patientes est conditionnée par l'élaboration de chemins cliniques planifiant et coordonnant toutes les actions de chaque intervenant pour assurer une réhabilitation postopératoire rapide (moins de 6 heures) et une gestion des risques postopératoires avec des contrôles (*check-lists*) et une place centrale à la patiente informée et éduquée sur sa prise en charge.

La chirurgie ambulatoire est une réelle innovation organisationnelle nécessitant des équipes médico-chirurgicales pluri-professionnelles et des équipements

performants. L'ambulatoire a aussi un effet "vertueux" sur les autres prises en charge en chirurgie, voire en médecine, car il "apprend" à être très exigeant à toutes ses étapes (information, standardisation, tout doit être organisé en amont et la sortie anticipée et préparée).

BIBLIOGRAPHIE

- SCHIAVONE MB, HERZOG TJ, ANANTH CV *et al.* Feasibility and economic impact of same-day discharge for women who undergo laparoscopic hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207:382.e1-9.
- RANIERI E, CAPRIO G, FOBERT MT *et al.* One-day surgery in a series of 150 breast cancer patients: efficacy and cost-benefit analysis. *Chir Ital*, 2004;56:415-418.
- JENKINS K, GRADY D, WONG J *et al.* Post-operative recovery: day surgery patients' preferences. *Br J Anaesth*, 2001;86:272-274.
- SCHEIB SA, THOMASSEE M, KENNER JL. Enhanced Recovery after Surgery in Gynecology: A Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019;26:327-343.
- ATHWAL R, DAKKA M, APPLETON D *et al.* Patients' Perspective on Day Case Breast Surgery. *Breast Care*, 2015;10:39-43.
- EVANS S, MYERS EM, VILASAGAR S. Patient perceptions of same-day discharge after minimally invasive gynecologic and pelvic reconstructive surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 2019 Jun 27.
- SUSINI T, CARRIERO C, TANI F, MATTIOLI G *et al.* Day Surgery Management of Early Breast Cancer: Feasibility and Psychological Outcomes. *Anticancer Res*, 2019;39:3141-3146.
- GUINAUDEAU F, BEURRIER F, ROSAY H *et al.* Satisfaction in ambulatory patients with breast-conserving surgery and sentinel node biopsy for breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:213-218.
- DRAVET F, DEJODE M, LAIB N *et al.* Évaluation d'un dispositif d'annonce et d'information adapté à la reconstruction mammaire en cancérologie. *Ann Chir Plast Esthet*, 2010;55:553-560.
- HAKIM KYK, WAHBA WZB. Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia Improves Postoperative Quality of Recovery after Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. *Anesth Essays Res*, 2019;13:199-203.
- DURIAUD HM, KROMAN N, KEHLET H. Feasibility and safety of outpatient breast cancer surgery. *Dan Med J*, 2018;65. pii: A5458.
- JIMÉNEZ CRUZ J, DIEBOLDER H, DOGAN A *et al.* Combination of pre-emptive port-site and intraoperative intraperitoneal ropivacaine for reduction of postoperative pain: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014;179:11-16.
- BAKEER AH, ABDALLAH NM, KAMEL MA *et al.* The impact of intravenous dexamethasone on the efficacy and duration of analgesia of paravertebral block in breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *J Pain Res*, 2018;12:61-67.
- CLASSE JM, DUPRE PF, FRANÇOIS T *et al.* Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg*, 2002;137:169-172. discussion 173.
- MULIER JP. Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019;32:257-262.
- NENSI A, COLL-BLACK M, LEYLAND N *et al.* Implementation of a same-day discharge protocol following total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018;40:29-35.
- PERRON-BURDICK M, YAMAMOTO M, ZARITSKY E. Same-day discharge after laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2011;117:1136-1141.
- OLSEN MA, TIAN F, WALLACE AE *et al.* Use of Quantile Regression to Determine the Impact on Total Health Care Costs of Surgical Site Infections Following

Chirurgie

- Common Ambulatory Procedures. *Ann Surg*, 2017;265:331-339.
19. MAJHOLM B, ENGBÆK J, BARTHOLDY J *et al*. Is day surgery safe? A Danish multicentre study of morbidity after 57,709 day surgery procedures. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012;56:323-331.
 20. PERRON-BURDICK M, YAMAMOTO M, ZARITSKY E. Same-day discharge after laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2011;117:1136-1141.
 21. BALLARDINI B, CAVALLI M, MANFREDI GF *et al*. Surgical treatment of breast lesions at a Day Centre: Experience of the European Institute of Oncology. *Breast*, 2016;27:169-174.
 22. MOURREGOT A, LEMANSKI C, GUTOWSKI M *et al*. Day-care for breast cancer: ambulatory surgery and intra-operative radiation. Techniques and preliminary results of the Centre Val-d'Aurelle-Montpellier. *J Visc Surg*, 2014;151 Suppl 1:S3-10.
 23. NG YY, CHAN PM, CHEN JJ *et al*. Adopting Ambulatory Breast Cancer Surgery as the Standard of Care in an Asian Population. *Int J Breast Cancer*, 2014;2014:672743.
 24. OJALA K, VIRONEN JH, MATTILA K *et al*. Feasibility of Day Surgery in Patients With Breast Conservation and Sentinel Node Biopsy: A Randomized Controlled Trial. *Scand J Surg*, 2016;105:29-34.
 25. JENNINGS AJ, SPENCER RJ, MEDLIN E *et al*. Predictors of 30-day readmission and impact of same-day discharge in laparoscopic hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;213:344.e1-7.

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



GynAzur
DU MERCREDI 24 AU
VENDREDI 26 JUIN
2020
PALAIS DES CONGRÈS
D'ANTIBES JUAN-LES-PINS
FRANCE

18^{ème}
CONGRÈS INTERNATIONAL
DE GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE
& REPRODUCTION
DE LA CÔTE D'AZUR

Inscriptions sur www.gynazur.eu
Tarif réduit jusqu'au 10 avril 2020

SPONSORS
Loraine MAUMY
Tél : 04 22 10 60 24
loraine.mauamy@antibes-congres.com

INSCRIPTIONS
Sabrina PARRA
sabrina.parra@antibesjeanlospias.com
Tél : +33 4 22 10 60 19

GynAzur

Gynécologie

Les différents aspects cliniques des vulvites candidosiques

RÉSUMÉ : Les candidoses représentent la deuxième infection vaginale la plus fréquente. Ainsi, 75 % des femmes auront l'expérience d'au moins un épisode de candidose vulvo-vaginale aigu (CVV) au cours de leur vie. C'est la première cause de prurit vulvaire, d'œdème vulvaire et de leucorrhées blanches. 40 à 50 % de ces femmes connaîtront un deuxième épisode et 6 à 9 % souffriront d'épisodes récurrents de CVV.



C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

La candidose vulvo-vaginale récidivante (CVVR) est définie par au moins 4 épisodes de CVV dans les 12 derniers mois [1]. La durée moyenne des récidives est de 6-7 jours (maximum 10 jours) et leur nombre moyen de 6 à 7 par an. Au cours de ces récidives, le prurit s'accompagne souvent de brûlures, de sécheresse, de douleurs vulvaires dans 54 à 78 % des cas et d'anxiété/dépression dans 43 à 62 % [2]. Ces CVVR représentent un réel facteur de risque de vulvodynie et sont parfois déclenchées par les rapports sexuels. Ainsi, une question sur la vie sexuelle et les éventuelles conséquences des candidoses doit toujours être posée (**encadré 1**). L'examen clinique reste normal en dehors des poussées.

- Prurit ou non, brûlures, dyspareunie
- Pertes ou œdèmes
- Cyclique (règles)
- Contagieux ou non
- Circonstances de début +++ (antibiotiques, grossesse, vacances, début des rapports sexuels...)
- Efficacité réelle des traitements précédents
- Habitudes d'hygiène
- **Si doute :** priorité à l'infection (PV + PVu répétés, éventuel traitement d'épreuve) puis biopsie

Encadré 1 : Questions clés. PV : prélèvement vaginal ; PVu : prélèvement vulvaire.

Il existe également des candidoses chroniques dont la fréquence est mal définie [4]. Il existe toujours des poussées de prurit et parfois d'œdème, mais avec persistance de sécheresse, de brûlures, de douleurs et de dyspareunie en dehors des crises.

Au cours des CVV, une vulvite érythémateuse est présente dans 85 % des cas. Elle est responsable de prurit, sensations de brûlure, picotement, tiraillement, dyspareunie. Elle est au premier plan dans les CVVR et les formes chroniques. C'est alors qu'elle peut être confondue avec une dermatose vulvaire : psoriasis, eczéma, lichen scléreux. La candidose peut également représenter une surinfection d'une dermatose (au cours d'un traitement par dermocorticoïdes par exemple), ce qui rend le diagnostic clinique encore plus complexe.

Une enquête a montré que l'association brûlures vaginales + prurit vulvaire correspondait à une candidose dans 92 % des cas [3]. Cependant, les patientes ont souvent des difficultés à décrire leurs symptômes et l'examen clinique est une étape essentielle pour le diagnostic. Le rôle du prélèvement mycobactériologique vaginal + vulvaire (PV + PVu) est de confirmer ou non la suspicion

Gynécologie

Quand penser à une candidose vulvo-vaginale et demander un prélèvement vaginal et vulvaire ?

- Vulvite érythémateuse prurigineuse récidivante ou chronique :
 - topographie postérieure ;
 - collerette desquamative périphérique ;
 - érosions arrondies ;
 - début évocateur de candidose ;
 - vacances, antibiotiques, premiers rapports, grossesse ;
 - même si PV antérieurement négatif.
- Psoriasis avant tout traitement corticoïde local
- Lichen scléreux :
 - diffus, résistant aux corticoïdes ;
 - avec érythème.

Encadré 2.

clinique. Par définition, le pH vaginal est acide ($< 3,5$), l'examen mycologique direct doit être positif (présence de blastospores et filaments) et la culture sur milieu de Sabouraud doit montrer de multiples colonies. Mais 20 % des *Candida spp* sont présents dans le vagin de femmes asymptomatiques, 30 % des PV sont négatifs dans les candidoses chroniques, 12 % des candidoses ont un prélèvement vaginal (PV) négatif et un prélèvement vulvaire (PVu) positif (**encadré 2**).

Malheureusement, la biopsie vulvaire n'est pas contributive : elle montre le plus souvent une inflammation non spécifique et la coloration PAS (recherche de filaments mycéliens dans le *stratum corneum*) est rarement positive ! C'est pourquoi les meilleures clés du diagnostic sont l'association de facteurs favorisants, d'un examen clinique évocateur (vulvo-vaginite) et d'au moins un prélèvement vaginal et/ou vulvaire positif au cours de l'évolution [5].

Les formes classiques des CVVR et chroniques

Nous allons illustrer cet article de multiples photos cliniques de différentes formes de CVVR et chroniques, afin que cela aide au diagnostic.

• Candidose aiguë (ou CVVR en poussée)

- forme typique : leucorrhées blanches caillebotées, léger érythème vestibulaire (**fig. 1**) ;
- forme très intense : vulvite érythémateuse diffuse non spécifique recouverte



Fig. 1 : Candidose aiguë.



Fig. 2 : Candidose aiguë très intense.

de leucorrhées blanchâtres abondantes (**fig. 2**) ;

- piège diagnostique : candidose aiguë avec œdème des papilles physiologiques (**fig. 3**).

Elle est souvent confondue avec des condylomes acuminés profus.

• Candidose récidivante vue en poussée

- forme typique : leucorrhées blanchâtres qui se déposent sur le vestibule et les zones postérieures de la vulve. Début de vulvite érythémateuse postérieure (**fig. 4**) ;
- forme trompeuse : aspect sec, pas de leucorrhée, érythème vestibulaire



Fig. 3 : Candidose aiguë + papilles physiologiques œdématisées.



Fig. 4 : Candidose récidivante en poussée.



Fig. 5 : Candidose récidivante en poussée minime cliniquement.

intense avec vulvite rosée sèche des espaces interlabiaux (**fig. 5**).

● **Candidose récidivante/chronique** (**fig. 6**)

– forme classique : vulvite érythémateuse peu intense, érythème vestibulaire, topographie postérieure, fissure du pli génito-crural gauche, bords mal limités avec collerette desquamative postérieure droite (**fig. 7**);

– forme classique (gros plan) : vulvite érythémateuse postérieure peu intense avec érythème vestibulaire, bords mal limités et petites érosions arrondies postérieures (pustulettes excoriées) (**fig. 8**);

– forme classique (gros plan) : collerette desquamative périphérique (**fig. 9**);

– forme minime : prédominance d'une sécheresse de la base des grandes lèvres, du périnée et de la région périanale; bords mal limités avec présence d'une collerette desquamative périphérique (mieux vue après léger frottement au gant ou avec une compresse) (**fig. 10**);

– forme très intense : vulvite diffuse (vestibule, petites lèvres, toutes les grandes lèvres, périnée), leucorrhées blanches, avec érythème très intense surmonté d'érosions arrondies postérieures et avec une légère desquamation périphérique postérieure droite (patiente avec un diabète non insulino-dépendant non équilibré) (**fig. 11**).

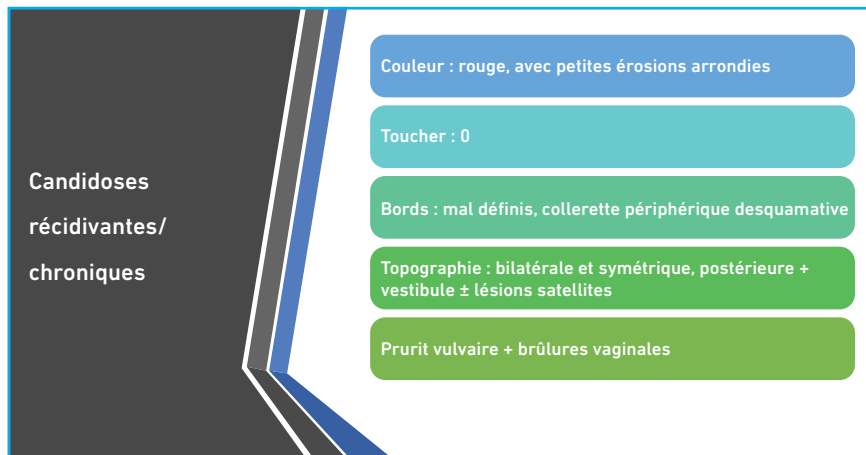


Fig. 6.



Fig. 7 : Candidose chronique, forme classique.



Fig. 8 : Candidose chronique, forme classique (gros plan).

● **Candidose lichénifiée**

Toute lichénification rouge est suspecte de candidose. Il convient de traiter seulement la candidose, pas la lichénification. Il existe un érythème prédominant sur les grandes lèvres avec un aspect sec et épais (lichénification), une érosion



Fig. 9 : Candidose chronique, forme classique (gros plan).



Fig. 10 : Candidose minime (sécheresse).

Gynécologie

POINTS FORTS

- Les candidoses vulvo-vaginales sont très fréquentes, parfois chroniques, parfois associées à des dermatoses.
- Elles doivent être suspectées devant toute vulvite érythémateuse postérieure.
- Il est important de reprendre l'histoire depuis le début.
- Il convient de stopper les traitements précédents.
- Le prélèvement vulvaire et vaginal est +++.
- Un test thérapeutique antimycosique doit être pratiqué si nécessaire.
- Le traitement est uniquement antimycosique, local (ovules + crème prolongée), oral (fluconazole en prises répétées) [6].

des traitements actifs contre le *Candida non albicans* (kefir).

● **Candidose sous traitement corticoïde local**

Du fait du caractère récidivant et/ou chronique de la vulvite, de l'absence de réponse totale aux traitements locaux courts, de la possibilité de PV négatifs au cours de l'évolution, certaines CVVR ou chroniques sont confondues avec des dermatoses (le plus souvent eczéma, psoriasis, lichen scléreux). Des corticoïdes sont alors appliqués, ce qui crée un cercle vicieux de soulagement du prurit mais de récurrence dès l'arrêt des corticoïdes et de pérennisation de l'infection.



Fig. 11 : Candidose chronique très intense.



Fig. 12 : Candidose lichénifiée.

arrondie latérale droite et des érosions arrondies typiques de candidoses des espaces interlabiaux (fig. 12).

● **Candidose sur peau pigmentée**

On retrouve la classique atteinte postérieure mais l'érythème est remplacé par une dépigmentation. On notera la forte sécheresse, les zones un peu lichénifiées et les fines desquamations caractéristiques (bien visibles sur le pli génito-crural droit) (fig. 13). On utilisera



Fig. 13 : Candidose sur peau pigmentée.

En cas de suspicion clinique de candidose récidivante/chronique avec un PV négatif, il convient de refaire un prélèvement vaginal et un prélèvement vulvaire à distance de tout traitement. Il ne faut jamais associer antimycosique et corticoïde topique :

– forme mineure : corticoïde local de classe légère appliqué régulièrement depuis 1 an pour une suspicion de dermatite atopique. Noter les leucorrhées et le renforcement de la vulvite sur le périnée (fig. 14) ;



Fig. 14 : Candidose sous traitement corticoïde, forme mineure.

– forme majeure : corticoïde local de classe forte appliqué tous les jours depuis 2 ans pour une suspicion de lichen scléreux. Noter l'extension centrifuge de l'érythème avec une bordure active irrégulière. Le fond des plis inguinaux n'est plus rouge en raison de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes (**fig. 15**);

– forme avec effet secondaire des corticoïdes : noter l'érythème persistant en bordure des lésions avec lésions à distance dans le pli inguinal droit, l'absence d'inflammation dans les zones centrales et l'atrophie cutanée induite par les corticoïdes puissants à long terme (**fig. 16**).

● Infection mixte

Il est très difficile, sur le plan clinique, de différencier une candidose d'une infection mixte (vaginose associée). Souvent, les pertes sont plus liquides que dans les candidoses pures, la malodeur peut apparaître et l'on peut remarquer la vulvite postérieure candidosique associée (**fig. 17**). C'est pourquoi tout épisode faisant évoquer cliniquement une CVVR et/ou une vaginose doit être certifié par un prélèvement mycobactériologique vaginal et/ou vulvaire au moins une fois voire plusieurs fois en cas de récurrences fréquentes ou d'évolution des signes cliniques.

● Surinfection candidosique d'une dermatose

– psoriasis + candidose : patiente avec un psoriasis connu typique (érythème vulvaire de topographie antérieure qui déborde sur le pubis, avec des bords bien limités et une fissure sus-clitordienne), qui devient résistante au traitement dermocorticoïde. Découverte d'un érythème postérieur à point de départ vestibulaire, plus irrégulier et avec collerette desquamative périphérique caractéristique d'une candidose (**fig. 18**);

– lichen scléreux + candidose : patiente avec lichen scléreux (LS) connu traité par dermocorticoïdes 2 fois par semaine en traitement d'entretien. Récidive du



Fig. 15 : Candidose sous traitement corticoïde, forme majeure.



Fig. 18 : Psoriasis + candidose.



Fig. 16 : Candidose sous traitement corticoïde avec atrophie induite par les corticoïdes.



Fig. 19 : Lichen scléreux + candidose.



Fig. 17 : Infection mixte.

prurit et brûlures aux applications du traitement depuis 1 mois, après prise d'antibiotiques. Découverte d'un aspect



Fig. 20 : Vitiligo + candidose.

I Gynécologie

rosé sec sur tout le LS avec renforcement postérieur de l'érythème et desquamations caractéristiques de candidose (**fig. 19**). Tout érythème diffus sur LS doit faire suspecter une candidose, faire faire un PV (+ PVu) et stopper les corticoïdes topiques pendant au moins 3 semaines (durée du traitement antimycosique);

– vitiligo + candidose : patiente dont le vitiligo est devenu prurigineux ; découverte d'une vulvite érythémateuse de la moitié postérieure de la vulve avec desquamations arrondies périphériques caractéristiques de candidose (**fig. 20**).

BIBLIOGRAPHIE

1. FOXMAN B, MURAGLIA R, DIETZ JP *et al.* Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*, 2013;17:340-345.
2. ABALLÉA S, GUELFUCCI F, WAGNER J *et al.* Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes*, 2013;11:169.
3. HOFFSTETTER S, BARR S, LEFEVRE C *et al.* Telephone triage: diagnosis of candidiasis based upon self-reported vulvovaginal symptoms. *J Low Genit Tract Dis*, 2012;16:251-255.
4. FISCHER G. Chronic vulvovaginal candidiasis: what we know and what we have yet to learn. *Australas J Dermatol*, 2012;53:247-254.
5. HONG E, DIXIT S, FIDEL PL *et al.* Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis*, 2014;18:31-38.
6. NGUYEN Y, LEE A, FISCHER G. Management of chronic vulvovaginal candidiasis: a long term retrospective study. *Australas J Dermatol*, 2017;58:e188-e192.

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

Fertilité

Infertilité et alimentation

RÉSUMÉ : De nombreux facteurs liés au mode de vie des couples ont été identifiés comme facteurs de risque d'infertilité chez les hommes et les femmes. Le surpoids, l'obésité, les désordres métaboliques sont décrits depuis longtemps comme délétères pour les fonctions de reproduction. Une perte de poids peut d'ailleurs, dans certains cas, inverser les effets.

De plus en plus d'études mettent en avant l'importance d'une alimentation équilibrée et de l'activité physique pour améliorer la fertilité des couples. Dans certaines situations de carence, une supplémentation en micronutriments (antioxydants) peut également être bénéfique. En effet, le stress oxydant semble lui aussi au cœur des mécanismes liant l'alimentation et la fertilité des hommes et des femmes, et c'est un paramètre qui peut être modifié avec l'amélioration du mode de vie.



**C. DUPONT, N. SERMONADE,
R. LEVY**

Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine, Inserm US938, PARIS.

Service de biologie de la reproduction CECOS, Hôpital Tenon, PARIS.

■ Environnement et infertilité

L'infertilité est définie comme l'incapacité à concevoir après 12 mois de rapports sexuels non protégés. Elle touche environ 1 couple sur 6 ayant un projet parental en France ou dans les pays occidentaux. De nombreux facteurs liés au mode de vie des couples ont été identifiés comme facteurs de risque d'infertilité chez les hommes et les femmes. Le surpoids, l'obésité, les désordres métaboliques sont souvent la conséquence d'une alimentation déséquilibrée ou d'un manque d'activité physique et vont avoir un impact sur les fonctions de reproduction des couples.

D'autres comportements à risque comme la consommation de substances nocives (tabac, alcool...) sont aussi responsables d'effets délétères. La dégradation de la qualité de l'alimentation et du mode de vie dans les pays industrialisés est d'ailleurs inquiétante. Bien que les praticiens aient tendance à se focaliser davantage sur l'environnement féminin, il semble également essentiel de considérer l'environnement masculin.

■ Surpoids, obésité et syndrome métabolique

L'obésité et le surpoids sont définis par une accumulation anormale et excès-

sive de graisse dans les tissus adipeux et sont évalués par le calcul de l'indice de masse corporel (IMC). Cet indice nécessite la mesure du poids et de la taille des individus, et se calcule en divisant le poids (kg) par la taille au carré (m²). L'OMS définit le surpoids lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 25 kg/m² et l'obésité lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m². Le surpoids et l'obésité ont pour conséquence un risque accru de comorbidités, telles que les maladies cardiovasculaires, et peuvent être associés au syndrome métabolique qui est défini par une association d'au moins 3 des critères suivants : tour de taille augmenté, augmentation des triglycérides sériques, diminution du cholestérol HDL, augmentation de la pression artérielle sanguine, augmentation de la glycémie à jeun ou diabète de type 2.

Chez les femmes, il est reconnu depuis longtemps que le surpoids, l'obésité et les désordres métaboliques ont des effets délétères sur la fertilité [1]. Des troubles de l'ovulation et un délai nécessaire à concevoir plus long sont plus souvent observés chez les femmes obèses et en surpoids [1]. Un risque accru de fausses couches et une diminution des chances de grossesse après assistance médicale à la procréation (AMP) ont également été décrits. Une méta-analyse, incluant 21 études, a récemment mis en évidence que l'obésité féminine a un impact

Fertilité

néfaste sur les taux de naissance vivante en FIV (RR : 0,85) [2]. Chez les hommes, les données sont plus récentes et la littérature moins abondante. Des études épidémiologiques ont néanmoins montré que l'obésité masculine pouvait être un facteur de risque d'infertilité avec notamment une augmentation du délai nécessaire à concevoir [1]. L'obésité masculine est d'abord une cause majeure d'hypogonadisme. Une diminution des taux de testostérone circulants avec une augmentation de l'œstradiol est fréquemment observée en cas d'IMC élevé. Mais les hommes avec une hypoandrogénie présentent souvent une accumulation de tissu adipeux et une diminution de la masse musculaire et de la densification osseuse, créant ainsi un cercle vicieux [3]. Concernant les paramètres spermatiques, une méta-analyse incluant 13 077 hommes a conclu à l'impact délétère du surpoids et de l'obésité sur la production spermatique [4]. Les autres paramètres spermatiques tels que la mobilité peuvent aussi être impactés. L'obésité semble également altérer l'intégrité de l'ADN spermatique [5]. Par ailleurs, des données récentes mettent en évidence un lien entre désordres métaboliques, syndrome métabolique et infertilité masculine [6]. Enfin, le surpoids masculin et l'obésité semblent nuire aux issues des tentatives d'assistance médicale à la procréation [7].

Perte de poids et activité physique

La perte de poids est encouragée en cas de surpoids et d'obésité. Chez les femmes obèses ou en surpoids, la perte de poids, même modérée, peut permettre une régularisation des cycles et une récupération spontanée de l'ovulation [8]. Elle augmente également les chances de grossesse spontanée. Néanmoins, l'avantage de la perte de poids sur les chances de succès en AMP est moins évident. En effet, des études contrôlées randomisées ont récemment rapporté que les taux de grossesse

n'étaient pas significativement différents entre les femmes obèses infertiles qui avaient suivi un programme visant à atteindre une perte de poids et celles qui ont bénéficié tout de suite d'une prise en charge en AMP [9]. La durée ou la stratégie de l'intervention pourraient néanmoins être réévaluées afin d'obtenir des résultats plus satisfaisants.

Chez l'homme, une amélioration du bilan hormonal et des fonctions érectiles des hommes obèses est généralement décrite après la perte de poids [8]. Une étude a par ailleurs montré une amélioration des paramètres spermatiques chez 43 hommes obèses ayant perdu du poids [10]. Plus récemment, un programme d'exercice intensif de 6 mois avec une perte de poids a permis une amélioration des paramètres spermatiques (volume, numération, mobilité, morphologie) [11]. Mais ces études sont peu nombreuses et incluent de faibles effectifs.

Quelques études observationnelles ont aussi souligné l'importance d'une activité physique modérée pour la fertilité chez les hommes et les femmes. Une méta-analyse récente a mis en évidence que l'activité physique pouvait améliorer les chances de grossesse chez les femmes qui rencontrent des problèmes de fertilité [12]. Récemment, dans une étude cas-témoins ayant permis d'inclure des couples fertiles et infertiles, nous avons observé qu'un comportement sédentaire était lié à l'infertilité féminine (*odds ratio* [OR] : 3,61 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,58-8,24) et que l'inactivité physique était liée à l'infertilité masculine (OR : 2,20 ; IC 95 % : 1,06-4,58) [13].

Qualité de l'alimentation

La surcharge pondérale et l'obésité ne sont pas les seuls facteurs à prendre en compte pour améliorer la fertilité des hommes et des femmes, une alimentation adéquate et un apport journalier

approprié en micronutriments sont fondamentaux [14]. En effet, même si elles restent peu nombreuses, quelques études ont montré l'effet délétère de certains comportements alimentaires sur les fonctions de reproduction des hommes et des femmes (**fig. 1**).

Chez la femme, peu d'études évaluant le rôle des différents nutriments sur la fertilité sont disponibles. La plupart des données proviennent de la *Nurses' Health Study* qui a évalué l'alimentation de 18 555 jeunes femmes mariées. Il a été observé une association entre la fertilité et certains comportements alimentaires. Ainsi, une consommation trop importante de carbohydrates, de lipides, de protéines animales étaient des facteurs de risque d'infertilité (respectivement RR : 1,90 ; 1,79 ; 1,41). En revanche, la consommation de protéines végétales, d'aliments riches en folates et en fer serait plutôt protectrice (RR : 0,78 ; 0,59 ; 0,60) [15].

Quelques études supplémentaires, résumées dans une revue, ont été publiées depuis [16]. Ce qui ressort principalement de cette publication est que le régime méditerranéen serait bénéfique pour la fertilité des femmes (**fig. 1**). Ce régime est inspiré des habitudes alimentaires des régions du sud de l'Europe au xx^e siècle. Les principales caractéristiques de ce régime sont une consommation riche en légumes, légumineuses, fruits, céréales complètes et huile d'olive. Une consommation modérée de poisson et de vin et une consommation faible de viande sont également recommandées. Le régime méditerranéen permet une diminution de la résistance à l'insuline et un meilleur contrôle du poids. Une diminution du stress oxydant systémique pourrait être bénéfique pour l'ensemble des voies génitales féminines [16].

Certains nutriments ou micronutriments sont nécessaires au bon fonctionnement de l'appareil génital masculin et à la production de spermatozoïdes de bonne qualité. Les études ont essentiel-

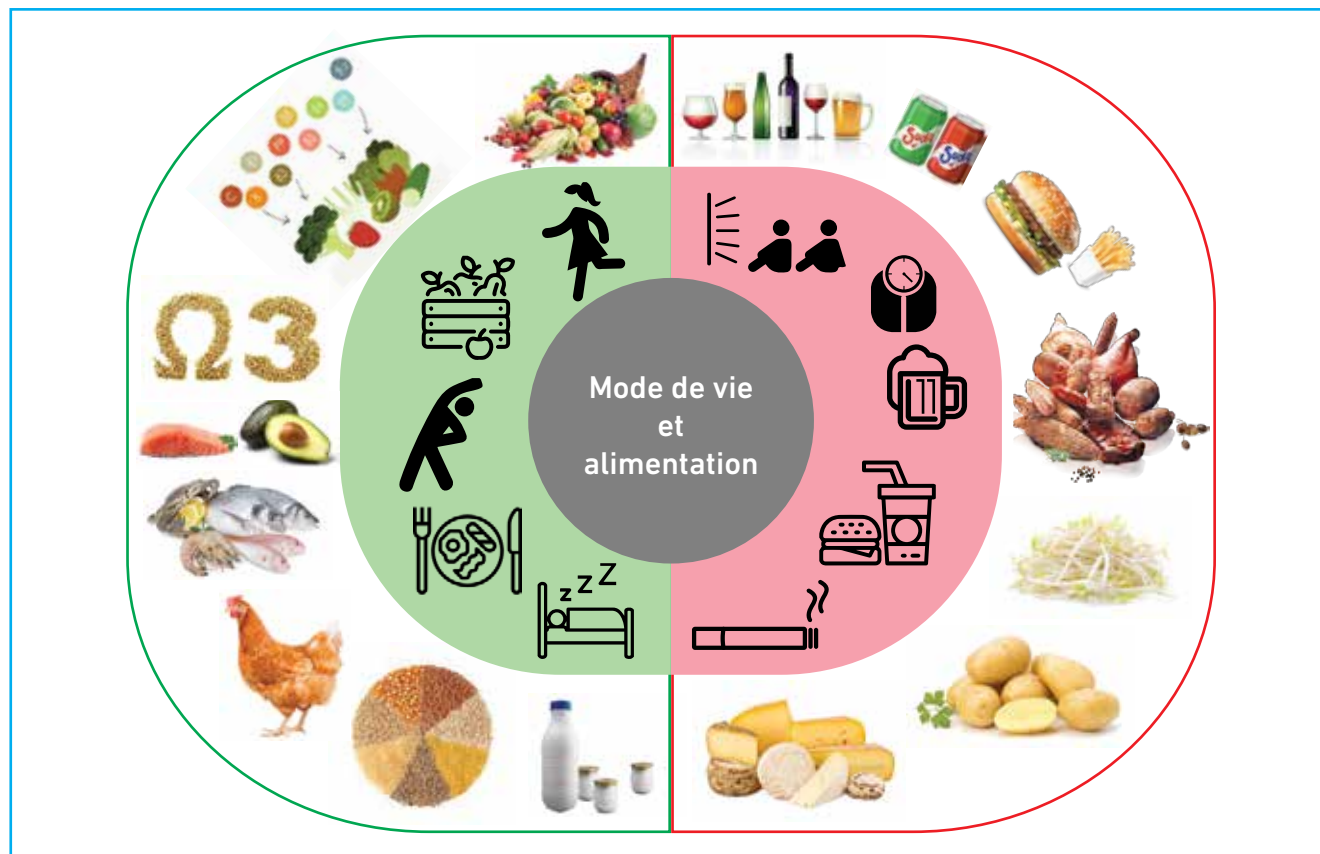


Fig. 1 : Comportements bénéfiques (en vert) et comportements à risque (en rouge) pour la fertilité.

lement évalué les effets de l'alimentation sur les paramètres spermatiques à l'aide de questionnaires de fréquence alimentaire. Les effectifs de ces études sont souvent relativement limités, avec de faibles niveaux de preuve [17]. Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence l'effet négatif de certains comportements alimentaires sur les fonctions de reproduction masculine. Ainsi, une consommation insuffisante de légumes et fruits, de céréales complètes, d'aliments riches en oméga-3 (poissons gras, avocat), de volaille, d'aliments riches en antioxydants et de produits laitiers pauvres en matières grasses, augmente le risque d'infertilité masculine. Par ailleurs, une consommation élevée de produits laitiers riches en matières grasses (fromages), de pommes de terre, d'aliments à base de soja, de viande rouge ou de viande transformée,

d'acide gras saturés et de sucres, de café et d'alcool s'avère néfaste pour la fertilité masculine [17]. Certaines équipes ont souligné les bienfaits du régime méditerranéen sur la production spermatique, alors que le régime occidental, composé de viandes reconstituées et d'aliments frits, était associé à une altération des paramètres spermatiques (fig. 1). Enfin, une étude récente a mis en évidence que l'introduction de noix chez des hommes ayant une alimentation de style occidental peu équilibrée permet une amélioration de l'ensemble des paramètres spermatiques (numération, mobilité, vitalité, morphologie) et une diminution de la fragmentation de l'ADN spermatique [17]. Certains des micronutriments contenus dans les noix, tels que les acides gras polyinsaturés, la vitamine E et les oméga-3 et 6, pourraient expliquer ces résultats.

Rôle des micronutriments dans la fertilité

Les micronutriments et vitamines sont indispensables à de très nombreux processus physiologiques. Des taux circulants suffisants de certains micronutriments sont nécessaires pour obtenir des ovocytes de bonne qualité, une fécondation optimale, un bon développement embryonnaire et l'implantation de l'embryon. La plupart des vitamines et micronutriments décrits comme fondamentaux pour les fonctions de reproduction féminine ont une activité antioxydante. Chez les femmes diagnostiquées comme infertiles, des carences en certains micronutriments ont été rapportées. Quelques études suggèrent qu'une supplémentation préconceptionnelle chez des femmes infertiles permettrait de réduire le stress oxydant

Fertilité

POINTS FORTS

- Le surpoids, l'obésité et le syndrome métabolique peuvent altérer les paramètres spermatiques et avoir un impact négatif sur la fertilité masculine. Il existe des arguments mettant en avant la réversibilité de ce phénomène.
- Il n'existe pas de preuves formelles quant à l'implication d'un aliment ou d'un groupe d'aliments sur la fertilité des femmes et des hommes, les messages clés qui ressortent de ces études sont l'importance d'une alimentation variée et équilibrée s'inspirant du régime méditerranéen, en limitant les aliments étiquetés "non sains".
- Une supplémentation en micronutriments peut être proposée dans certaines situations, notamment en cas de carences. Cette supplémentation doit se faire en complément d'un mode de vie équilibré. Les doses et la durée totale du traitement doivent être limitées et un contrôle médical instauré.
- Mode de vie et fertilité des couples, conduite à tenir :
 - alimentation équilibrée (type régime méditerranéen) ;
 - augmentation de l'activité physique ;
 - diminution de la sédentarité ;
 - diminution des comportements à risque.

systémique et serait bénéfique pour la fertilité [18].

Ainsi, des taux circulants suffisants en acide folique sont importants pour la qualité ovocytaire, la fécondation et l'implantation. La vitamine D est également très impliquée dans la régulation des fonctions reproductives féminines. Des récepteurs à la vitamine D sont d'ailleurs présents au niveau ovarien, utérin et hypothalamo-hypophysaire. D'autres micronutriments susceptibles d'avoir un effet bénéfique sur la fertilité des femmes sont le β -carotène, la vitamine C, la vitamine E, mais également les oligoéléments cuivre, manganèse et zinc [18]. Les études restent cependant peu nombreuses et sont essentiellement observationnelles. Des études contrôlées randomisées sont nécessaires pour confirmer l'intérêt d'une supplémentation des femmes infertiles. De plus, les profils des femmes étant tous différents et de nombreux autres facteurs étant également à

prendre en compte, une prise en charge personnalisée pourrait être plus efficace.

Le stress oxydant est connu pour jouer un rôle important dans un certain nombre de pathologies dont l'infertilité masculine. Devant ce risque induit par le stress oxydant, l'utilisation d'un certain nombre de micronutriments, qui pour la plupart ont une action antioxydante, a été proposée (seuls ou en association) comme supplémentation pour l'homme infertile. Parmi les molécules les plus prescrites, seules ou combinées, on peut citer : le sélénium, le zinc, la vitamine E, la vitamine C, la vitamine A, le coenzyme Q10 (ou ubiquinone), la L-carnitine, l'acétyl-carnitine, la N-acétyl cystéine, l'acide folique (vitamine B9), la vitamine B12 et la vitamine B6. Un certain nombre d'études publiées sur le sujet ont montré une amélioration des paramètres spermatiques ou de l'intégrité de l'ADN spermatique après supplémentation par un ou plusieurs de

ces antioxydants combinés. Néanmoins, en l'absence d'études prospectives randomisées avec placebo, peu d'études sont assez robustes pour apporter le niveau de preuve suffisant [19]. D'autres études ont montré qu'en cas d'excès, l'effet apporté par les micronutriments devient pro-oxydant et peut être inverse à celui attendu (altération de la spermatogénèse...). La durée du traitement est également importante et ne devrait pas dépasser 6 mois consécutifs. La vitamine D est un micronutriment également très intéressant pour la fertilité masculine car des récepteurs à la vitamine D sont présents au niveau testiculaire et à la surface des spermatozoïdes. Même si elles sont peu nombreuses et construites avec des méthodologies différentes, la plupart des études s'accordent sur l'effet positif de la vitamine D sur la fertilité masculine et notamment sur la mobilité spermatique [20].

Mécanismes

Les mécanismes impliqués dans ces phénomènes sont nombreux et complexes. Néanmoins, le surpoids, l'obésité et les désordres métaboliques sont associés à une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme, un hypogonadisme secondaire, caractérisé par une diminution des concentrations sériques de FSH, de LH, de testostérone (libre et totale) et par une augmentation de l'estradiol, est généralement décrit en cas d'IMC élevé [21]. Chez la femme, des dysfonctions ovulatoires sont les conséquences de la dérégulation de l'axe HHG. Une altération de la qualité ovocytaire et donc du développement embryonnaire est souvent observée [22].

Mais le stress oxydant semble également au cœur des mécanismes liant l'alimentation et la fertilité des hommes et des femmes. En effet, le surpoids, l'obésité et les désordres métaboliques vont être accompagnés d'un stress oxydant qui va

altérer l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique à tous les niveaux. Une augmentation du stress oxydant est d'ailleurs observée dans le plasma séminal des hommes et le liquide folliculaire des femmes en cas d'obésité [23]. Ce sont des paramètres qui peuvent être améliorés en cas de prise en charge hygiéno-diététique [24]. Les régimes alimentaires préconisés pour améliorer la fertilité et les compléments alimentaires proposés sont d'ailleurs riches en antioxydants.

Perspectives

Outre l'alimentation et l'activité physique, les substances nocives (telles que tabac, alcool ou drogues), le stress et le sommeil sont d'autres facteurs modifiables dont il faut tenir compte. Il est notamment reconnu qu'une consommation élevée de tabac, d'alcool ou d'autres substances addictives a un impact négatif sur la fertilité féminine et masculine. Par conséquent, l'adoption d'un mode de vie sain peut améliorer la fertilité, mais aussi la santé des enfants à long terme, comme cela est mis en avant dans les concepts de DOHAD (*Developmental Origin of Health and Disease*) et POHAD (*Paternal Origin of Health and Disease*). Cependant, les changements de mode de vie sont difficiles à réaliser et à conserver en raison notamment de facteurs comportementaux. Idéalement, il faudrait convaincre les couples en désir d'enfant le plus précocement possible de l'intérêt de ces changements de mode de vie et leur proposer des outils pour les aider en ce sens. Si des consultations avec des professionnels de santé peuvent être efficaces, l'utilisation de nouveaux outils connectés pourrait être moins coûteuse et plus accessible au plus grand nombre, afin d'augmenter l'adhésion à ces programmes.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAMLAU-HANSEN CH, THULSTRUP AM, NOHR EA *et al.* Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*, 2007;22:1634-1637.
2. SERMONDADE N, HUBERLANT S, BOURHIS-LEFEBVRE V *et al.* Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019;25:439-451.
3. CARRAGETA DF, OLIVEIRA PF, ALVES MG *et al.* Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev*, 2019;20:1148-1158.
4. SERMONDADE N, FAURE C, FEZEU L *et al.* BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2013;19:221-231.
5. DUPONT C, FAURE C, SERMONDADE N *et al.* Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl*, 2013;15:622-625.
6. BARKER M, DOMBROWSKI SU, COLBURN T *et al.* Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet*, 2018;391:1853-1864.
7. MUSHTAQ R, PUNDIR J, ACHILLI C *et al.* Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2018;36:459-471.
8. BEST D, AVENELL ABHATTACHARYA S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, 2017;23:681-705.
9. MUTSAERTS MA, VAN OERS AM, GROEN H *et al.* Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*, 2016;374:1942-1953.
10. HAKONSEN LB, THULSTRUP AM, AGGERHOLM AS *et al.* Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*, 2011;8:24.
11. RAFIEE B, MOROVVAT M, HRAHIMI-GHALATI N. Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men. *Urol J*, 2016;13:2635-2639.
12. MENA GP, MIELKE GIBROWN WJ. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019;25:541-563.
13. FOUCAUT AM, FAURE C, JULIA C *et al.* Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. *PLoS One*, 2019;14:e0210770.
14. TWIGT JM, BOLHUIS ME, STEEGERS EA *et al.* The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*, 2012;27:2526-2531.
15. CHAVARRO JE, RICH-EDWARDS JW, ROSNER BA *et al.* A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr*, 2009;63:78-86.
16. SILVESTRIS E, LOVERO D, PALMIROTTA R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019;10:346.
17. SALAS-HUETOS A, ROSIQUE-ESTEBAN N, BECERRA-TOMAS N *et al.* The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr*, 2018;9:833-848.
18. SCHAEFER E, NOCK D. The Impact of Preconception Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Womens Health*, 2019;12:1179562X19843868.
19. SHOWELL MG, MACKENZIE-PROCTOR R, BROWN J *et al.* Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;(12):CD007411.
20. CITO G, COCCI A, MICELLI E *et al.* Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health*, 2019.
21. BELLASTELLA G, MENAFRA D, PULIANI G *et al.* How much does obesity affect the male reproductive function? *Int J Obes Suppl*, 2019;9:50-64.
22. BROUGHTON DE, MOLEY KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*, 2017;107:840-847.
23. RUEBEL ML, PICCOLO BD, MERCER KE *et al.* Obesity leads to distinct metabolomic signatures in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019;316:E383-E396.
24. FAURE C, DUPONT C, BARAIBAR MA *et al.* In subfertile couple, abdominal fat loss in men is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series. *PLoS One*, 2014;9:e86300.

Les auteures 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 PROGESTÉRONE

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 informed.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