

réalités

■ Bimestriel
Janvier 2020

n° 201

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Aspects cliniques et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs

Contraception chez la femme opérée de chirurgie bariatrique

Le traitement hormonal de la ménopause : cas particuliers

Traitements médicaux adjuvants des cancers du sein

Le futur de l'AMP en France

Tumeurs phyllodes du sein



NOUVEAU

MALODEURS, PERTES, IRRITATIONS, INCONFORT,
DÉSÉQUILIBRE DE LA FLORE VAGINALE

Physioflor AC

GEL VAGINAL ACIDIFIANT & GOS α 1-6

Forte affinité avec *Lactobacillus crispatus*



- Soulage les symptômes
- Aide à prévenir les récurrences de la **vaginose bactérienne**

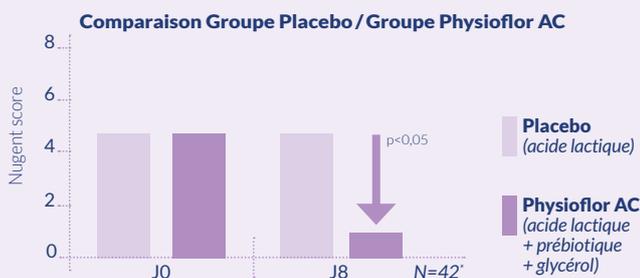
RESTAURE LA FLORE⁽¹⁾



DÈS 8 JOURS de traitement Physioflor AC

100% de flore saine

Score de Nugent ≤ 3 vs aucune évolution pour le groupe Placebo



Etude clinique n° 1 portant sur l'efficacité contre la vaginose bactérienne en complément d'un traitement antibiotique + Prévention des récurrences.
* Patientes analysables pour l'objectif principal

PRÉVIENT LES RÉCIDIVES⁽²⁾

AVANT traitement Physioflor AC

Moyenne de 3 vaginoses bactériennes/an**
12 mois avant l'essai

APRÈS traitement Physioflor AC

80% des femmes ne présentent pas de récurrences**
6 mois après la fin du traitement (M24)
N = 36

Etude clinique n° 2 portant sur la prévention de la récurrence de la vaginose bactérienne.
Pourcentage de nouvelles VB à M24
** Patientes analysables pour l'objectif principal

(1) Safety and Efficacy of an Intravaginal Prebiotic Gel in the Prevention of Recurrent Bacterial Vaginosis: A Randomized Double-Blind Study, Isabelle Coste, Philippe Judlin, Jean-Pierre Lepargneur, and Sami Bou-Antoun, Hindawi Publishing Corporation Obstetrics and Gynecology International Volume 2012, Article ID 147867, 7 pages.
(2) ALLIOSPHARMA. Gynecological evaluation of the effect of a prebiotic-based product on the prevention of recurrent bacterial vaginosis. 2014.

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 : 1^{er} trimestre 2020

Sommaire

Janvier 2020

n° 201



MÉNOPAUSE

- 4** Le traitement hormonal de la ménopause : cas particuliers
C. Delcour

FERTILITÉ

- 8** Le futur de l'AMP en France
H. Letur

SÉNOLOGIE

- 12** Traitements médicaux adjuvants des cancers du sein
M. Espié

CONTRACEPTION

- 16** Contraception chez la femme opérée de chirurgie bariatrique
C. Garczynski

GYNÉCOLOGIE

- 21** Tumeurs phyllodes du sein
N. Lotersztajn, R. Afriat,
G. Dietrich, L. Levy, A. Mephon,
S. Wylomanski, E. Sauvanet,
S. Alran

POST-PARTUM

- 26** Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs
G. Plu-Bureau

CANCÉROLOGIE

- 29** Aspects cliniques et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales
C. Renaud-Vilmer,
J.-N. Dauendorffer

Un bulletin d'abonnement est en page 7.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

I Ménopause

Le traitement hormonal de la ménopause : cas particuliers

RÉSUMÉ : Outre les contre-indications absolues au traitement hormonal de la ménopause (THM), certaines situations sont à prendre en considération pour peser les bénéfices et les risques attendus avec le THM. Parmi ces situations : les antécédents d'endométriose, de fibromes utérins, les migraines ou les varices/antécédents thromboemboliques veineux. L'objectif de cet article est de définir les différents points d'attention à considérer avant la prescription du THM dans ces situations particulières.



C. DELCOUR

Service de Gynécologie-obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est indiqué dans le traitement du syndrome climatérique invalidant ou en prévention de la déminéralisation osseuse chez les femmes à risque d'ostéoporose. Les consensus professionnels recommandent d'initier le THM dans les 10 ans qui suivent le début de la ménopause, avec une réévaluation annuelle et une durée maximale recommandée de 5 à 10 ans. Il existe un certain nombre de contre-indications absolues à l'initiation d'un THM : les cancers hormonodépendants (sein, endomètre principalement), les antécédents de maladie artérielle ischémique (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde), les antécédents de pathologie thromboembolique veineuse d'origine hormonale (post-partum ou contraception, les autres situations pouvant être discutées en centre expert), les hépatopathies sévères, les métrorragies non étiquetées, et pour les femmes à haut risque vasculaire (diabète, hypertension artérielle, tabagisme, dont la balance bénéfice/risque du traitement est à discuter avec un cardiologue et éventuellement après réalisation d'un bilan d'effort).

En dehors de ces situations "évidentes", certaines situations plus atypiques et non rares peuvent nous questionner sur

l'intérêt du THM. Nous allons détailler ici certains cas particuliers fréquents en pratique clinique pour lesquels le THM n'est pas contre-indiqué mais à discuter au cas par cas : endométriose, fibromes utérins, migraines, varices et pathologies thromboemboliques veineuses.

■ Endométriose

L'endométriose est une pathologie inflammatoire pelvienne chronique estrogénodépendante. L'endométriose apparaît le plus souvent à la puberté ou chez l'adulte jeune, et est souvent régressive lors de la ménopause ou dans les situations de déprivations estrogéniques. Cependant, de rares femmes présentent une persistance, voire une recrudescence des symptômes de l'endométriose lors de la ménopause, laquelle reste un phénomène encore mal compris (persistance de la sécrétion d'estrogènes grâce à l'aromatase ? synthèse autonome d'estradiol par les implants endométriosiques ?). Pour ces femmes, le traitement chirurgical est le plus adapté pour soulager les symptômes de l'endométriose.

Les deux considérations principales de l'endométriose lors de la ménopause concernent les points suivants :

– la première préoccupation est la “réactivation” de l’endométriose par l’administration d’un THM [1]. Cette réaction doit ainsi être évaluée régulièrement en consultation par l’apparition de symptômes douloureux et l’imagerie n’est pas recommandée de manière systématique ;
 – la seconde préoccupation est celle de la transformation maligne d’implant endométriosique, et l’implication possible du THM dans cette transformation qui a été rapportée dans la littérature mais dont l’incidence et la prévalence sont inconnues [2].

Cependant, la littérature est insuffisante sur le sujet et il n’existe à ce jour pas d’étude prospective de cohortes permettant de répondre précisément à la question [3, 4]. Les sociétés scientifiques ne contre-indiquent pas le THM chez les femmes avec antécédents d’endométriose en cas de syndrome climatérique invalidant, et ce d’autant plus si elles ont bénéficié d’une chirurgie avant la ménopause [5, 6]. En revanche, certaines recommandations préconisent la prudence, notamment chez les patientes non opérées, et certains préconisent parfois une chirurgie en péri-ménopause pour réduire ces risques [7]. Aucune surveillance n’est recommandée non plus dans les recommandations concernant le potentiel risque de cancérisation des implants endométriosiques.

L’indication d’un THM sera donc évaluée au cas par cas selon différents arguments : l’âge de la ménopause (souvent plus précoce chez les femmes atteintes d’endométriose), le risque fracturaire, l’importance du syndrome climatérique et l’étendue des implants endométriosiques. Bien qu’aucune étude prospective n’ait été réalisée sur le sujet, il semblerait que le THM combinant estrogène et progestérone en continu (que la patiente soit hystérectomisée ou non !) ou la tibolone génèrent moins de risques de récurrence de l’endométriose [5, 6]. Le THM devra également être réévalué régulièrement en fonction non seulement de la persistance du syndrome climatérique,

mais également selon une éventuelle symptomatologie douloureuse.

■ Fibromes

Au moment de la ménopause, les fibromes ont tendance à diminuer de taille et à devenir asymptomatiques. L’effet potentiel du THM sur les fibromes est encore mal étudié dans la littérature et les résultats des différentes études sont contradictoires : certaines décrivent une augmentation de taille des fibromes avec le THM, d’autres une augmentation du nombre de nouveaux fibromes avec le THM, et d’autres encore ne trouvent aucun effet du THM sur les fibromes [8, 9]. Cependant, les études qui décrivent une augmentation de la taille des fibromes montrent également que la majorité de ces fibromes restent asymptomatiques. Il n’y a pas de description de transformation maligne des fibromes avec le THM dans la littérature. Il semblerait en revanche que le traitement par tibolone n’ait pas d’impact sur la taille et le nombre des fibromes, mais encore une fois, la littérature est insuffisante sur ce sujet [9].

Ainsi, il n’y a aucune contre-indication au THM à cause des antécédents de fibromes utérins [10]. Toutefois, pour les femmes qui présentaient avant la ménopause des saignements incontrôlés secondaires à des fibromes utérins notamment sous-muqueux, il est possible que le THM entraîne une récurrence des saignements, et il pourra donc être nécessaire de traiter chirurgicalement les fibromes si nécessaire.

■ Migraines

Il existe globalement deux types de migraines :

- les migraines sans aura qui sont, chez la femme, souvent secondaires aux fluctuations en estradiol au cours du cycle ;
- les migraines avec aura qui ont un mécanisme physiopathologique hormo-

nal différent et sont davantage liées à des taux élevés d’estradiol qu’à des fluctuations hormonales.

Il est ainsi fréquent que les migraines sans aura s’aggravent en péri-ménopause avec les nombreuses fluctuations hormonales, pour avoir ensuite tendance à s’améliorer au moment de la ménopause grâce à la carence hormonale. L’introduction d’un THM chez ces femmes peut donc provoquer la réapparition de migraines, voire l’apparition d’aura migraineuse. Il a ainsi été montré que le THM à faible dose en continu est souvent mieux toléré chez les femmes migraineuses que le THM en discontinu. Concernant les migraines en péri-ménopause, les fluctuations hormonales peuvent être évitées grâce à un traitement progestatif séquentiel (10 jours par mois ou plus) [11].

Les migraines avec aura, quant à elles, ont été associées à une augmentation du risque d’accident vasculaire cérébral (AVC) par plusieurs études et c’est la raison pour laquelle la contraception estroprogestative est contre-indiquée chez ces patientes [12]. Il n’en est pas de même pour le THM qui est tout de même possible chez ces femmes, à condition d’être aux plus faibles doses d’estradiol efficaces et par voie percutanée [13]. Pour les mêmes raisons, la tibolone est déconseillée pour le traitement du syndrome climatérique des femmes présentant des migraines avec aura, car le risque d’AVC semble plus important qu’avec le THM [14]. Il conviendra tout de même de surveiller l’évolution des migraines chez ces patientes : la survenue de migraines avec aura et/ou l’aggravation des migraines devront faire reconsidérer le THM.

■ Varices et maladie thromboembolique veineuse

Les varices sont un facteur de risque de thrombose veineuse et le THM peut également augmenter le risque thrombo-

Ménopause

POINTS FORTS

- L'antécédent d'endométriose ne contre-indique pas l'utilisation d'un THM, et l'administration d'un traitement par estradiol et progestérone en continu sera privilégiée. Cependant la littérature est insuffisante concernant le risque de réactivation de la maladie et de transformation maligne des implants endométriosiques. Un avis spécialisé peut être nécessaire pour les femmes non opérées ou avec une maladie résiduelle importante.
- Les fibromes ne contre-indiquent pas le THM. Attention cependant aux femmes présentant des antécédents de fibromes sous-muqueux responsables de ménométrorragies avant la ménopause.
- Les migraines ne contre-indiquent pas le THM. La voie percutanée sera à privilégier chez ces patientes, avec les plus faibles doses d'estradiol et une administration en continu. La surveillance clinique devra être rapprochée pour s'assurer de l'absence d'aggravation des migraines ou d'apparition d'aura migraineuse.
- Les varices seules ne contre-indiquent pas le THM. Le THM pourra être prescrit aux femmes avec antécédents de thrombose superficielle, après accord du phlébologue et guérison confirmée à l'échographie Doppler. Le THM sera discuté en centre expert pour les femmes aux antécédents de thrombose veineuse profonde.

embolique veineux. Si bien que les antécédents thromboemboliques ont longtemps été considérés comme des contre-indications au THM, et notamment sur les dernières recommandations de la HAS de 2004. Il a maintenant été clairement établi que le THM "à la française", c'est-à-dire comportant de l'estradiol naturel par voie percutanée associé à la progestérone naturelle, n'augmente pas le risque thromboembolique veineux, y compris chez les femmes à risque (thrombophilie héréditaire par exemple) [15]. Le risque thromboembolique du THM repose ainsi sur plusieurs facteurs : l'utilisation d'estradiol de synthèse plutôt que d'estradiol naturel, la voie d'administration de l'estradiol (orale *versus* percutanée) et le progestatif associé [16, 17].

Ainsi, il est possible de prescrire un THM à une femme qui a des varices. En cas de thrombose superficielle sur une varice, il conviendra tout de même de traiter cette thrombose et d'attendre la confir-

mation échographique de la guérison ainsi que l'accord du phlébologue pour initier le traitement. Chez les patientes ayant un antécédent thromboembolique veineux, la possibilité d'initier un THM sera discutée au cas par cas dans un centre d'expertise en hémostase. En règle générale, le THM sera déconseillé aux femmes ayant un antécédent d'accident thromboembolique veineux hormonodépendant (pilule, grossesse, etc.), mais pourra être discuté pour celles qui ont eu un accident thromboembolique sans lien avec les hormones, en fonction des facteurs de risque associés.

Conclusion

Il existe différentes situations cliniques fréquentes pour lesquelles l'initiation d'un THM devra être discutée, soit en centre expert, soit après avis d'un professionnel de santé (phlébologue, cardiologue, neurologue, etc.). L'endométriose,

les fibromes utérins, les migraines et les varices ne contre-indiquent pas formellement le THM, mais il est tout de même nécessaire d'être prudent lors de la prescription du THM. Il est donc indispensable, dans ces cas précis, de peser les avantages et les inconvénients du THM, notamment selon la symptomatologie et les facteurs de risque personnels de la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

1. AL KADRI H, HASSAN S, AL-FOZAN HM *et al.* Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;CD005997.
2. ROZENBERG S, ANTOINE C, VANDROMME J *et al.* Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? *Climacteric*, 2015;18:448-452.
3. STREULI I, GAITZSCH H, WENGER JM *et al.* Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*, 2017;20:138-143.
4. GEMMELL LC, WEBSTER KE, KIRTLEY S *et al.* The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2017;23:481-500.
5. MOEN MH, REES M, BRINCAT M *et al.* EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*, 2010;67:94-97.
6. DUNSELMAN GAJ, VERMEULEN N, BECKER C *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reprod*, 2014;29:400-412.
7. OZYUREK ES, YOLDEMIR T, KALKAN U. Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis. *Climacteric*, 2018;21:385-390.
8. CIARMELA P, CIAVATTINI A, GIANNUBILO SR *et al.* Management of leiomyomas in perimenopausal women. *Maturitas*, 2014;78:168-173.
9. SRINIVASAN V, MARTENS MG. Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe? *Menopause*, 2018;25:930-936.
10. MARRET H, FRIETEL X, OULDAMER L *et al.* Therapeutic management of uterine

I Fertilité

Le futur de l'AMP en France

RÉSUMÉ : La Loi Bioéthique interroge la pratique médicale à l'aune de nos principes éthiques [1]. À l'heure de la rédaction de cet article, le projet de loi relatif à la bioéthique en est au stade de "petite loi", soit un état en cours de discussion par débats parlementaires. Les avancées essentielles proposées en sont : la définition des conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) mais aussi de la composition des équipes pluridisciplinaires de prise en charge, la reconnaissance de tous les modèles familiaux dans un cadre maîtrisé, la reconnaissance et la sécurisation des droits des enfants nés d'AMP, avec notamment la possibilité d'accès aux données non identifiantes et à l'identité du tiers donneur par l'enfant issu de don, la protection de la fertilité par l'ouverture à l'auto-conservation gamétique.



H. LETUR

Centre d'AMP – Préservation de la fertilité,
Polyclinique de Navarre, PAU.

Confrontée à l'évolution de la pensée éthique considérant le bien-être de l'homme face à son environnement et l'intangibilité du droit, la Loi Bioéthique inaugure "le législatif temporaire" et porte en elle-même les germes de sa révision. Elle intervient ici en 2018. "Tout projet de réforme sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé doit être précédé d'un débat public sous forme d'états généraux, organisés à l'initiative du Comité consultatif national d'éthique [2]". Ils ont eu lieu au premier semestre 2018, avec rédaction d'un rapport de synthèse par celui-ci en juin 2018 [3] et d'un avis 129 du 25 septembre 2018 [4] conçu pour la société civile et les acteurs publics.

D'autres instances ont été saisies, notamment le Conseil d'État par le Premier ministre pour une étude destinée à éclairer les enjeux juridiques d'une révision de la Loi Bioéthique, l'Agence de la biomédecine qui a communiqué ses réflexions via un "Rapport sur l'application de la Loi Bioéthique", l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) pour l'évalua-

tion de l'application de la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, la Mission d'information de l'Assemblée nationale qui a déposé un rapport le 15 janvier 2019 [5].

Ces différentes analyses confrontées à trois évolutions essentielles, examinées selon les principes de dignité, de liberté et de solidarité – à savoir les avancées scientifiques depuis 2011, les aspirations sociétales et la concurrence du modèle hexagonal avec d'autres pays – ont abouti au projet de loi relatif à la bioéthique transmis par le Premier ministre, après Conseil des ministres de juillet 2019, au président de l'Assemblée nationale. Les débats parlementaires sont donc en cours avec six lectures prévues entre l'Assemblée nationale et le Sénat. Les délibérations de l'Assemblée nationale en première lecture sont à l'origine du projet de loi relatif à la bioéthique déposé après le vote du 15 octobre 2019 et transmis au Sénat [6].

■ Les points évolutifs majeurs

1. L'évolution de l'accès à l'AMP

L'accès à l'AMP est soumis au consentement des (de la) demandeurs (se) avec la

disparition de la notion d'infertilité médicalement diagnostiquée (art. L.2141-2).

“L’assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à un projet parental. Tout couple formé d’un homme et d’une femme, ou de deux femmes ou toute femme non mariée ont accès à l’assistance médicale à la procréation...”

“Cet accès ne peut faire l’objet d’aucune différence de traitement, notamment au regard du statut matrimonial ou de l’orientation sexuelle des demandeurs.”

“Les conditions d’âge requises pour bénéficier d’une assistance médicale à la procréation sont fixées par décret en Conseil d’État, pris après avis de l’Agence de la biomédecine. Elles prennent en compte les risques médicaux de la procréation liés à l’âge ainsi que l’intérêt de l’enfant à naître.”

Cet accès ne pourra être effectif qu’après entretiens particuliers avec l’équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire dont la composition est fixée par décret en Conseil d’État. Elle comprend notamment un psychiatre, un psychologue ou un infirmier ayant des compétences en psychiatrie (art. L.2141-10). Cette équipe est chargée d’évaluer la motivation des demandeurs, de les informer sur la pénibilité, les contraintes, les effets secondaires et risques, les résultats des techniques utilisées avec remise d’un dossier guide comportant en particulier des éléments d’information sur l’accès aux données non identifiantes et à l’identité de tiers donneur par la personne majeure issue de don.

Dans un délai de 12 mois suivant la promulgation de la loi, il est prévu la remise par le gouvernement d’un rapport relatif à la structuration des centres d’AMP, à leurs taux de réussite respectifs et à l’opportunité d’une évolution structurelle (article 1^{er} bis).

Enfin, *“avant le 31 décembre 2025, le gouvernement remet au parlement un*

rapport d’évaluation sur les dispositions” ci-dessus évoquées (article III).

2. Évolution du modèle familial traditionnel avec sécurisation de la filiation

La Loi Bioéthique actuelle réserve les techniques d’AMP aux couples hétérosexuels supposés infertiles et en âge de procréer. La filiation en cas d’AMP endogène est soumise aux règles de droit commun (titre VII du livre 1^{er} du Code civil). La mère est la femme qui accouche, la présomption de paternité en faveur du mari, ou par reconnaissance de paternité en l’absence de mariage. La filiation en cas d’AMP avec don de gamètes est calquée sur les règles de droit commun, avec consolidation par consentement auprès d’un notaire. En outre, aucun lien de filiation ne peut être établi entre l’auteur du don et l’enfant issu de l’AMP et aucune action en responsabilité ne peut être exercée à l’encontre du donneur.

L’évolution aujourd’hui s’oriente vers une reconnaissance de tous les modèles familiaux en raison du caractère pluriel du paysage familial avec en particulier la prise en compte des familles monoparentales, des mères solos et des familles homoparentales. Il est proposé d’étendre l’accès à l’AMP aux “couples de femmes” et aux “femmes non mariées” selon les mêmes conditions que pour les couples hétérosexuels, notamment au regard de la prise en charge par les caisses d’assurance maladie. En ce cas, la filiation s’effectue selon les règles de droit commun avec consolidation. *“Les couples ou la femme non mariée qui, pour procréer, recourent à une assistance médicale à la procréation nécessitant l’intervention d’un tiers donneur doivent préalablement donner leur consentement à un notaire qui les informe des conséquences de leur acte au regard de la filiation...”* (art. 342-10).

“Pour les couples de femmes, la filiation est établie, à l’égard de chacune d’elles, par la reconnaissance qu’elles ont faite

conjointement devant notaire lors du recueil du consentement mentionné à l’article 342-10” (art. 342-11).

Enfin, *“l’homme qui, après avoir consenti à l’assistance médicale à la procréation, ne reconnaît pas l’enfant qui en est issu engage sa responsabilité envers la mère et envers l’enfant. En outre, sa paternité est judiciairement déclarée...”*. *“La femme qui, après avoir consenti à l’assistance médicale à la procréation, fait obstacle à la remise à l’officier de l’état civil de la reconnaissance conjointe mentionnée à l’article 342-10 engage sa responsabilité”* (art. 342-13).

3. L’accès aux données non identifiantes et à l’identité de tiers donneur

Pour l’heure, seul *“un médecin peut accéder aux informations médicales non identifiantes en cas de nécessité médicale au bénéfice d’une personne conçue à partir des gamètes issus d’un don ou au bénéfice du donneur de gamètes”* (art. L. 1244-6).

La loi prévoit aujourd’hui pour les enfants issus de don la possibilité d’accès aux données non identifiantes et à l’identité de tiers donneur par son article L. 2143-2: *“Toute personne conçue par assistance médicale à la procréation avec tiers donneur peut, si elle le souhaite, accéder à sa majorité aux données non identifiantes et à l’identité de ce tiers donneur.”* Cette proposition ne fait pas obstacle au principe d’anonymat du don (art. 16-8-1 [48]).

Les personnes souhaitant faire don de gamètes ou d’embryons devront désormais consentir à la communication de ces données et de leur identité au moment du don, sinon elles ne pourront y procéder (art. L. 2143-2 [10]). Le médecin est chargé de relever ces données qui seront conservées par l’Agence de la biomédecine (art. L. 2143-4). Il sera nommé une commission d’accès aux données non identifiantes et

Fertilité

POINTS FORTS

- La Loi Bioéthique, révisable périodiquement, s'articule autour du principe constitutionnel du respect de la dignité humaine.
- Après consultation plurielle, elle envisage dans le domaine de l'AMP d'élargir l'accès aux technologies disponibles, après choix éclairé et ce dans un cadre maîtrisé, de reconnaître et sécuriser les droits des enfants qui en sont issus.

à l'identité du tiers donneur placée auprès du ministre chargé de la Santé (art. L. 2343-6) auquel devra s'adresser à sa majorité l'enfant issu de don s'il souhaite obtenir des informations quant à son donneur (art. L. 2143-5). Par ailleurs, *“le tiers donneur qui souhaite connaître le nombre d'enfants nés grâce à son don ainsi que leur sexe et leur année de naissance s'adresse à la commission prévue à l'article L. 2343-6”* (art. L. 2143-5-1).

Enfin, il est envisagé la disposition suivante : *“À la veille de la date fixée par décret [...] il est mis fin à la conservation des embryons proposés à l'accueil et des gamètes issus de dons réalisés avant le premier jour du 13^e mois suivant la promulgation de la présente loi”* (art L. 16-8-1 [53]), sauf si les donneurs recontactés ou se faisant connaître consentent à la *“transmission de leurs données non identifiantes et à la communication de leur identité en cas de demande de personnes nées de leur don”* (art 16-8-1 [52]).

4. L'autoconservation gamétique

“Une personne majeure qui répond à des conditions d'âge précisées par décret en Conseil d'État peut bénéficier après une prise en charge médicale par l'équipe mentionnée à l'article 2141-10, du recueil, du prélèvement et de la conservation de ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure à son bénéfice d'une assistance médicale à la procréation” (art. L. 2141-12). Ces démarches

sont soumises au consentement de l'intéressé qui sera consulté chaque année civile sur la poursuite de cette conservation. S'il ne souhaite plus poursuivre cette conservation, il consent par écrit à ce que ses gamètes fassent *“l'objet d'un don”* – consentement révocable jusqu'à l'utilisation des gamètes ou jusqu'à ce qu'il soit mis fin à leur conservation –, *“d'une recherche”*, ou qu'il soit mis fin à leur conservation (art. L. 2141-12 [15, 16, 17]). Ce consentement est soumis à confirmation à 3 mois.

Les frais relatifs aux actes et traitements liés à la préservation de la fertilité et à l'assistance médicale à la procréation sont couverts par les caisses d'assurance maladie à l'exception de ceux afférents à la conservation des gamètes pour des assurés non atteints d'une pathologie altérant leur fertilité (art. L. 160-8 du code de la sécurité sociale). Ces derniers ne peuvent être pris en charge *“par l'employeur, toute personne ou structure réalisant une situation de dépendance économique”* (art. L.2141-12 [24]) notamment une entreprise (art. L. 2141-12 [29]).

■ Autres points évolutifs

Le double don de gamètes au cours d'une même tentative d'AMP a été autorisé dans son ouvrage par le gouvernement [7] au motif que *“l'activité d'accueil d'embryons [...] ne s'est jamais développée à hauteur de ce qui était espéré”*. La levée de l'interdiction de double don a été adoptée par les députés en septembre 2019.

L'article 2 de ce même ouvrage *“met fin à la possibilité de conserver des gamètes pour soi-même au moment du don”* [7].

Les patientes bénéficiant d'une **cryoconservation de fragments ovariens** peuvent, selon la loi actuelle, les utiliser pour réaliser un projet procréatif. La nouvelle loi introduit la possibilité de greffe de ces fragments ovariens uniquement *“en vue du rétablissement d'une fonction hormonale”* (art. L. 2141-11).

■ Quelques autres points du projet de loi

Si l'interdit opposable aux adultes dans le cadre de la **gestation pour autrui (GPA)** est prolongé, il reste autorisé d'accueillir les enfants qui en sont issus.

Le don de gamètes, l'accueil d'embryons, l'autoconservation gamétique ne sont autorisés que dans les établissements publics ou privés à but non lucratif.

L'AMP post-mortem reste interdite : *“En cas de décès d'un membre du couple, le membre survivant est consulté par écrit sur le point de savoir s'il consent à ce que les embryons conservés soient accueillis par un autre couple ou une autre femme dans les conditions prévues par l'article L. 2141-6”* (art. L. 2141-5).

De nombreux professionnels de l'AMP à titre individuel ou au sein d'associations et/ou sociétés savantes ont salué les avancées majeures du projet de loi mais aussi porté leur désaccord avec certains points de ce projet. Ils demandent notamment dans leurs écrits et/ou lors d'auditions complémentaires une égalité de traitement entre les centres publics et privés pour les activités soumises à autorisation, l'absence de destruction systématique des gamètes et des embryons destinés au don et conservés antérieurement à la modification de la loi, la possibilité d'AMP *post-mortem* en cas d'existence d'embryons préalablement conservés pour le couple, la

mise en œuvre autorisée du diagnostic préimplantatoire pour aneuploïdie dans des indications spécifiques, la réflexion sur la “reconnaissance” de la démarche des donneuses d’ovocytes selon des modalités à définir pour potentialiser leur capacité d’altruisme.

■ Conclusion

La Loi Bioéthique accorde une valeur de premier plan à la dignité de la personne humaine, principe ayant valeur constitutionnelle, en inscrivant l’individu dans son environnement, tout en prenant en compte l’évolution technologique, les aspirations sociétales, les enjeux financiers, les modèles étrangers.

Elle s’avance ainsi dans la perspective d’élaboration d’un droit européen de la bioéthique.

À ce jour, les débats parlementaires se poursuivent à l’issue de la parution du texte 343 relatif au projet de Loi Bioéthique. Ils intègrent des commissions spéciales d’audition sur des articles particuliers de ce projet. Six lectures sont prévues pour une parution envisagée à la fin du 1^{er} semestre 2020.

BIBLIOGRAPHIE

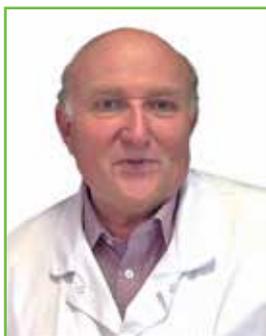
1. A. BUZYN, Commission spéciale, chaîne LCP, le 9/09/2019.
2. Code de la santé publique, articles L.1412-1 à L.1412-6.
3. Bioéthique – États généraux. Rapport de synthèse du Comité consultatif national d’éthique. Opinion du Comité citoyen, juin 2018, édité en ligne le 2/07/2018.
4. Avis 129 “Contribution du Comité consultatif national d’éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019”.
5. Rapport d’information déposé en application de l’article 145 du règlement par la Mission d’information sur la révision de la loi de bioéthique, n°1572, le 15/01/2019.
6. Projet de loi relatif à la bioéthique. Texte adopté n°343 “petite loi”, le 15/10/2019.
7. Exposé des motifs – Projet de loi relatif à la bioéthique (SSAX1917211L).

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

I Sénologie

Traitements médicaux adjuvants des cancers du sein

RÉSUMÉ : Les traitements médicaux des cancers du sein permettent d’augmenter les chances de guérison des patientes. Ils reposent sur la chimiothérapie, l’hormonothérapie et le trastuzumab. Ces traitements sont utilisés seuls ou en association en fonction des caractéristiques de chaque tumeur. Les indications thérapeutiques prennent en compte les facteurs pronostiques traditionnels et la classification moléculaire des cancers.



M. ESPIÉ
Sénopôle Saint-Louis, PARIS ;
Université de Paris Denis Diderot,
Unité Inserm 976.

Le cancer du sein touche chaque année 58 000 femmes par an en France et 12 000 en décèdent. La mortalité par cancer du sein diminue d’environ 1 % par an mais reste trop élevée [1]. Le but des traitements adjuvants est donc d’augmenter les chances de guérison en réduisant au maximum le risque de survenue de métastases *via* l’éradication des micrométastases indétectables. Nous proposons en fait des traitements sur un risque statistique de survenue de métastase sans que l’on sache avec certitude si la patiente que l’on a devant nous va en bénéficier ou pas.

Nous savions depuis longtemps qu’il n’existait pas un cancer du sein mais de nombreuses formes et presque autant de cancers du sein que de patientes. Les travaux de Sørlie et Perou [2], par l’étude des gènes tumoraux, ont permis de mieux classifier les tumeurs des patientes et de définir 4 groupes cliniques : les tumeurs lumineuses A, lumineuses B, HER2 enrichies et *basal-like*. Cette classification a pu être reproduite indirectement avec, en immunohistochimie, la détermination des récepteurs des estrogènes, de la progestérone, de la surexpression de HER2 et du Ki67 (marqueur de prolifération) (**fig. 1**).

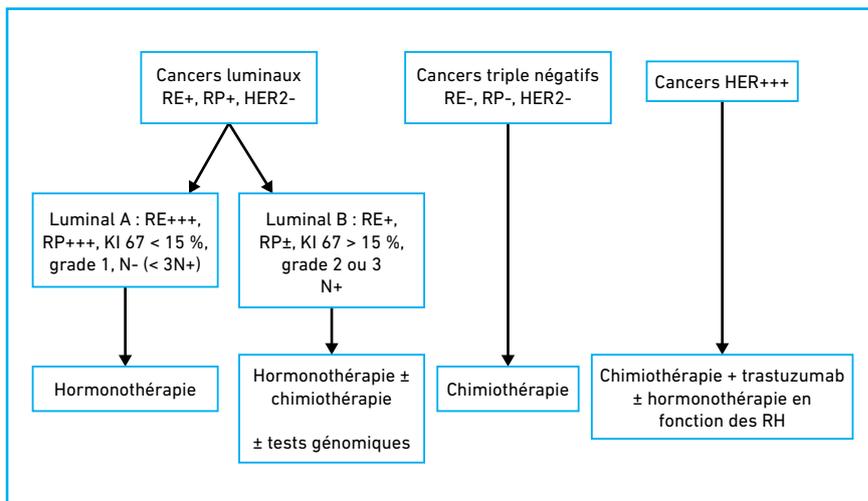


Fig. 1 : Classification des tumeurs du sein en fonction des gènes tumoraux.

Par définition, les tumeurs lumineales A sont des tumeurs RE+, RP+, HER2- et avec un Ki67 inférieur à 15 %. Ce sont des tumeurs hormonosensibles, peu proliférantes et le plus souvent de bas grade. Les tumeurs lumineales B sont des tumeurs exprimant généralement moins les récepteurs hormonaux (les récepteurs de la progestérone sont souvent négatifs) et le Ki67 est supérieur à 15 %, HER2 est négatif. Pour les tumeurs surexprimant HER2, il en existe deux variétés certaines avec des récepteurs hormonaux négatifs, d'autres moins nombreuses avec des récepteurs hormonaux positifs. Enfin, il existe des tumeurs dites triple négatives (RE-, RP-, HER2-) qui correspondent à des tumeurs très indifférenciées et généralement très proliférantes (il existe cependant de rares cas de cancers triple négatifs de variétés anatomopathologiques rares et de bon pronostic comme les cancers adénoïdes kystiques).

D'autres paramètres, classiques, vont intervenir dans les choix thérapeutiques : l'âge de la patiente, son état général et ses comorbidités, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire, le grade, les embolus tumoraux, l'existence de signes inflammatoires, le type anatomopathologique... On va donc prendre en compte à la fois la classification moléculaire et les facteurs pronostiques et prédictifs habituels.

■ Traitements adjuvants

1. Indications

>>> Peut-on ne pas proposer de traitement adjuvant ? Il faut pour cela avoir un risque statistique de rechute très faible. En règle, on pourra l'envisager pour une tumeur de moins de 1 cm ET sans envahissement ganglionnaire ET de grade 1 ET avec des récepteurs hormonaux positifs, sans surexpression de HER2 chez une patiente de plus de 35 ans.

>>> En cas de cancer RE-, RP-, HER2- (triple négatif), le traitement repose

sur la chimiothérapie qui pourra être effectuée avant ou après la chirurgie. On préférera la chimiothérapie première (néoadjuvante) pour les tumeurs de plus de 20 mm et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire. Il est en effet démontré qu'en cas de réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante la survie est améliorée [3]. Des études montrent qu'en cas d'absence de réponse complète il existe un bénéfice à proposer, après la chirurgie, une nouvelle chimiothérapie complémentaire avec de nouvelles molécules (*cf. infra*) [4].

>>> En cas de cancer surexprimant HER2, que les récepteurs soient positifs ou non, le traitement repose sur une association de chimiothérapie et d'agent anti-HER2 comme le trastuzumab. Là encore, pour les tumeurs de plus de 20 mm et/ou s'accompagnant d'un envahissement ganglionnaire, on préférera effectuer l'association chimiothérapie-trastuzumab avant la chirurgie et poursuivre à l'issue le trastuzumab au total sur une durée de 1 an, en association avec l'hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs. Des études ont mis en évidence que l'on augmentait la réponse tumorale et le taux de réponse anatomopathologique complète en associant 2 agents anti-HER2 à la chimiothérapie néo-adjuvante sans qu'il soit cependant démontré de gain en survie globale.

>>> En cas de cancer RH+ HER2-, pour les tumeurs lumineales A, le traitement de référence est l'hormonothérapie pour une durée de 5 à 10 ans, généralement par tamoxifène avant la ménopause et par inhibiteurs de l'aromatase après la ménopause. Pour les tumeurs lumineales B, l'hormonothérapie est également le traitement de référence, mais pour les tumeurs qui sont également proliférantes une chimiothérapie peut aussi être associée. C'est là que nous proposons parfois un test génomique quand nous hésitons entre une hormonothérapie seule ou une hormonochimiothérapie. La HAS a publié un

rapport sur l'utilité des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce qui propose de réserver leur utilisation aux cas équivoques ayant un degré de prolifération intermédiaire et donc aux patientes présentant un adénocarcinome infiltrant (préférentiellement canalaire), pT1c-2 pN0-N1mi de grade 2 et sans indication préalable de chimiothérapie adjuvante (CTA) au vu des autres critères de mauvais pronostic. Pour les patientes de 75 ans et plus, il est recommandé de discuter en RCP au cas par cas de chaque indication thérapeutique en tenant compte de l'âge physiologique de la personne et non de l'âge de l'état civil. Il peut être nécessaire de proposer à la patiente de rencontrer un oncogériatre et l'échelle ONCODAGE est un bon outil d'orientation.

2. Modalités

>>> Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante repose actuellement sur l'utilisation séquentielle d'anthracyclines souvent associées à du cyclophosphamide suivie de taxanes (paclitaxel ou docétaxel). Il a en effet été démontré que l'utilisation des taxanes augmentait les chances de guérison [5]. En France, les protocoles fréquemment utilisés comportent souvent 4 cures d'EC ou d'AC suivies de 4 cures de docétaxel ou 12 injections hebdomadaires de paclitaxel, ou 3 FEC suivis de 3 docétaxel. Pour les tumeurs triple négatives notamment, on peut proposer des protocoles "dose densifiée" qui majorent les doses de chimiothérapie et réduisent l'intervalle entre les cures (tous les 15 jours au lieu de toutes les 3 semaines). Ces schémas "dose dense" sont plus efficaces au prix d'une toxicité majorée [6].

Comme je l'ai signalé, pour les cancers triple négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante et en cas de réponse anatomopathologique non complète, on peut proposer aux patientes une chimiothérapie adjuvante par capécitabine.

I Sénologie

POINTS FORTS

- La classification moléculaire a permis de différencier les cancers luminaux A et B, les cancers triple négatifs et les cancers HER2 enrichis qui nécessitent des traitements adaptés.
- La mortalité par cancer du sein diminue régulièrement en France grâce à l'amélioration de l'efficacité des traitements et au dépistage précoce des cancers du sein.
- Pour les cancers triple négatifs, la chimiothérapie est le traitement de référence utilisée en adjuvant ou en néoadjuvant si la tumeur est volumineuse.
- Le trastuzumab en association avec la chimiothérapie a changé le pronostic des cancers surexprimant HER2.
- L'hormonothérapie est le traitement de référence des patientes présentant un cancer luminal.
- Après la ménopause, on propose des inhibiteurs de l'aromatase le plus souvent pour une durée de 5 ans, une extension de la durée peut être proposée en cas de facteurs de mauvais pronostic.
- Avant la ménopause, on propose généralement une hormonothérapie par tamoxifène pour une durée de 5 à 10 ans.
- La durée optimale du traitement par trastuzumab est de 1 an.

>>> Hormonothérapie

Avant la ménopause le traitement repose sur le tamoxifène pour une durée de 5 ans. Cependant, en raison de la fréquence des rechutes tardives [7] et du bénéfice mis en évidence en réduction du risque de rechute, le tamoxifène peut être proposé pour une durée de 10 ans, notamment en cas d'envahissement ganglionnaire et pour les tumeurs volumineuses [8]. On va bien sûr tenir compte du rapport bénéfice/risque, de la tolérance et de l'avis de la patiente. On peut également, dans certains cas, pour augmenter les chances de guérison, proposer de traiter les patientes par analogues LHRH en association avec des inhibiteurs de l'aromatase pour une durée de 5 ans [9]. Cette attitude est surtout proposée aux femmes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire qui ont été traitées par chimiothérapie, sans ménopause

induite, et ce d'autant qu'elles sont jeunes (moins de 35 ans). Là encore, la tolérance nous guidera car mieux vaut 5 ans de tamoxifène que pas de prise de l'hormonothérapie. Après la ménopause, les molécules de 1^{re} intention seront les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exemestane) qui apportent un bénéfice supplémentaire par rapport au tamoxifène (modeste cependant, en valeur absolue de 2 à 3 %) [10].

La durée recommandée du traitement est également de 5 ans. Chez les patientes avec un plus mauvais pronostic, le traitement par inhibiteur de l'aromatase peut être porté de 7 à 10 ans [11]. Un essai comparant 7 ans à 10 ans de traitement n'a cependant pas mis en évidence de bénéfice supplémentaire. Si la tolérance des inhibiteurs est très mauvaise, il est possible de revenir au tamoxifène. Les signatures moléculaires (EPclin, PAM50, Oncotype) pourraient nous

aider dans la détermination des populations à risque de rechutes tardives et dans nos décisions de qui traiter de manière prolongée ou pas mais cela reste l'objet d'études.

Des études sont en cours en association avec de nouvelles molécules utilisées en situation métastatique : les anti-CDK 4/6 qui sont des molécules qui bloquent le cycle cellulaire et ont démontré un bénéfice chez les patientes métastasées.

>>> Thérapies ciblées anti-HER2

Le trastuzumab est la molécule de référence. L'utilisation de cet anticorps monoclonal en association avec la chimiothérapie a changé le pronostic des cancers du sein surexprimant HER2 qui étaient ceux qui avaient le plus mauvais pronostic [12]. Le trastuzumab est administré pour une durée de 1 an et des études ont confirmé que c'était actuellement la durée optimale. On a pu démontrer un petit bénéfice, mais statistiquement significatif, au bout de 1 an de trastuzumab, à prendre le relais par 1 an de nératinib (anti-tyrosine kinase). De même, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab a permis une réduction de la survenue de rechutes invasives, en particulier chez les patientes N+. Ces nouvelles molécules ont une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne mais ne sont pas pour le moment remboursées en France.

■ Conclusion

Les traitements adjuvants des cancers du sein se complexifient en s'adaptant au plus près des particularités des tumeurs de chaque femme. Nous quittons petit à petit l'ère du prêt-à-porter pour l'ère du sur-mesure. Nous manquons encore de facteurs prédictifs et de facteurs pronostiques plus spécifiques. Nous avons beaucoup "désescaladé" nos traitements, notamment au niveau de la chirurgie et de la chimiothérapie, et avons considérablement progressé dans

la compréhension des mécanismes de la carcinogénèse. Les progrès observés en situation métastatique (anti-CDK 4/6, anti-pi3Kinases, nouveaux agents anti-HER2, inhibiteurs de PARP, immunothérapie...) devraient se traduire dans les années à venir par de nouvelles attitudes thérapeutiques permettant d'augmenter les chances de guérison des patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEFOSSEZ G, LE GUYADER-PEYROU S, UHRY Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. <http://www.sante-publiquefrance.fr>.
2. SØRLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001;98:10869-10874.
3. CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl*, 2014;384:164-172.
4. LI Y, ZHOU Y, MAO F *et al.* Adjuvant addition of capecitabine to early-stage triple-negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2019.
5. WILLSON ML, BURKE L, FERGUSON T *et al.* Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;9:CD004421.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2019;393:1440-1452.
7. PAN H, GRAY R, BRAYBROOKE J *et al.* 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*, 2017;377:1836-1846.
8. AL-MUBARAK M, TIBAU A, TEMPLETON AJ *et al.* Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014;9:e88238.
9. GOEL S, SHARMA R, HAMILTON A *et al.* LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;(4):CD004562.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:1341-1352.
11. QIAN X, LI Z, RUAN G *et al.* Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2019.
12. WILSON FR, COOMBS ME, BREZDEN-MASLEY C *et al.* Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev*, 2018;7:191.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Roche, Novartis, Pfizer et Sandoz.

I Contraception

Contraception chez la femme opérée de chirurgie bariatrique

RÉSUMÉ : Face à l'augmentation de la prévalence de l'obésité en France, la chirurgie bariatrique prend un essor considérable [1]. Les femmes représentent environ 80 % des patients opérés d'une chirurgie bariatrique et sont, pour la plupart, en âge de procréer [2]. Une amélioration de la fertilité est constatée en postopératoire chez plus de la moitié des patientes [3]. La grossesse est toutefois contre-indiquée dans les 12 à 18 mois suivant la chirurgie bariatrique [4].

L'introduction d'une contraception efficace est ainsi primordiale et doit tenir compte à la fois du risque vasculaire de la patiente et de la période peropératoire. En fonction du type de chirurgie réalisée, l'absorption et l'efficacité du contraceptif peuvent toutefois être altérées. La mise en place d'une méthode contraceptive appropriée et efficace représente ainsi un enjeu de taille chez la femme opérée de l'obésité.



C. GARCZYNSKI
Service d'Endocrinologie,
Maladie métabolique et Nutrition,
CHU de TOULOUSE.

L'obésité ne cesse de croître en France et dans le monde, représentant un véritable enjeu de santé publique. Environ 15 % des femmes en France sont obèses [2]. Face à cette épidémie, la chirurgie bariatrique prend un essor considérable [1]. Depuis, de plus en plus de patients obèses en bénéficient et, parmi eux, majoritairement des femmes en âge de procréer [1].

Types de chirurgie bariatrique

1. Chirurgies restrictives

On distingue plusieurs types de chirurgie, dont les chirurgies restrictives qui consistent en la réduction du volume de l'estomac. Parmi elles, la *sleeve* gastrectomie représente l'intervention de chirurgie bariatrique la plus pratiquée en France [1]. Elle consiste en la résection verticale de la grande courbure de l'estomac, restreignant le volume gastrique à environ 120-150 mL (*fig. 1*). L'anneau gastrique consiste en la mise en place d'un anneau en silicone à la partie haute de l'estomac (*fig. 2*).

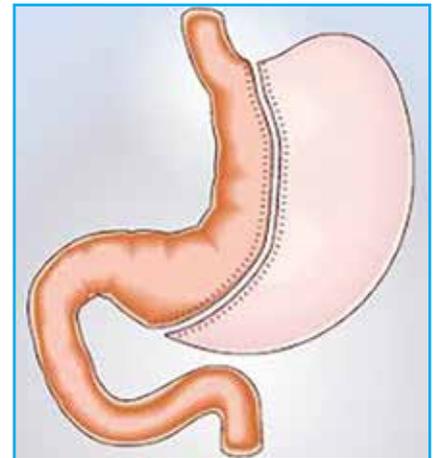


Fig. 1 : Sleeve gastrectomie (source : HAS 2009).

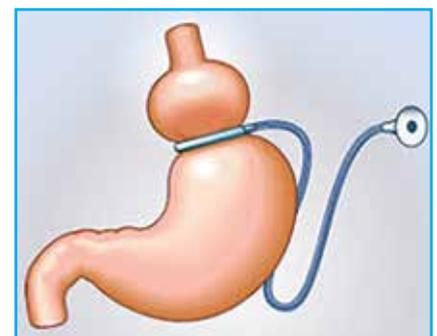


Fig. 2 : Anneau gastrique (source : HAS 2009).

2. Chirurgies malabsorptives

Le *by-pass* est une technique à la fois restrictive et malabsorptive (**fig. 3**). Elle consiste en la réduction du volume de l'estomac et la réalisation d'un court-circuit excluant le duodénum et la partie proximale de l'intestin grêle. Cette exclusion est à l'origine du processus malabsorptif permettant une perte de poids plus importante. Le *by-pass* en oméga, non recommandé par la HAS [4], est un court-circuit gastrique équivalent avec une seule anastomose reliant l'estomac réduit à l'intestin ; la partie de l'intestin exclue est plus importante, à l'origine d'une malabsorption majeure et d'un plus grand nombre de complications.

La dérivation biliopancréatique (**fig. 4**) est une technique à la fois restrictive et malabsorptive indiquée chez des patients présentant un IMC > 50 kg/m² ou bien en cas d'échec d'une autre chirurgie bariatrique. Elle consiste en la réalisation d'un court-circuit excluant la quasi-totalité de l'intestin grêle du circuit digestif. La jonction entre les deux anses n'intervient que très distalement, à l'origine d'une malabsorption majeure. La particularité du SADI (*Single Anastomosis Duodeno-ileal bypass*), non recommandée par la HAS à ce jour [4], est de ne comporter qu'une seule anastomose.

■ La fertilité

La baisse de la fertilité chez la femme obèse est un phénomène multifactoriel dont le mécanisme physiopathologique n'est que partiellement élucidé. On observe une restauration de la fertilité chez plus de la moitié des femmes opérées de chirurgie bariatrique [3]. Les données de la littérature ont mis en évidence une amélioration du profil de sécrétion hormonale en faveur d'une restauration de l'axe gonadotrope secondairement à la chirurgie de l'obésité [5]. Une restauration des cycles a par ailleurs été constatée chez 70 % des femmes opé-



Fig. 3 : By-pass gastrique (source : HAS 2009).

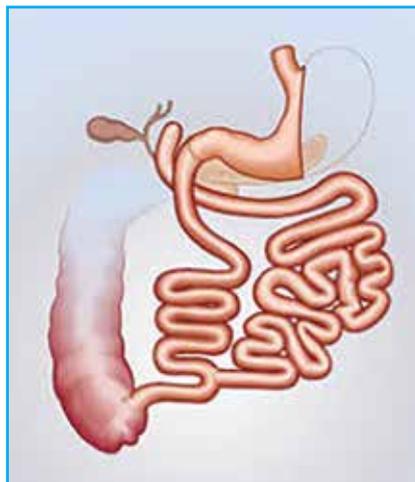


Fig. 4 : Dérivation biliopancréatique (source : HAS 2009).

rées [6]. Chez les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), on constate une restauration des cycles ainsi qu'une diminution de l'hyperandrogénie secondairement à la chirurgie [7]. Bien qu'il existe peu d'études à ce propos, une série de cas est en faveur d'un impact positif de la chirurgie bariatrique sur la réussite en PMA [8]. La majorité des études réalisées à ce jour sont donc en faveur d'une amélioration de la fertilité après chirurgie bariatrique. Certaines données [9] ont toutefois montré une diminution du taux

d'AMH en postopératoire, interrogeant sur la possibilité d'une altération de la réserve ovarienne chez ces femmes.

■ Contraception après chirurgie bariatrique

La perte pondérale rapide qui suit la chirurgie bariatrique expose à des risques maternels et fœtaux durant la grossesse [10]. D'après les recommandations actuelles, la grossesse est contre-indiquée dans les 12 à 18 mois après l'intervention [11]. La mise en place d'une contraception efficace doit ainsi être anticipée avant la réalisation de l'acte chirurgical. Le choix contraceptif doit tenir compte à la fois du risque thromboembolique peropératoire, des facteurs de risque vasculaire de la patiente ainsi que du type de chirurgie réalisé.

1. Risque thromboembolique peropératoire

Les complications thromboemboliques représentent une cause majeure de mortalité et de morbidité des patients opérés de chirurgie bariatrique [12]. Il est ainsi primordial d'interrompre toute forme de contraception estroprogestative durant la période peropératoire, pendant au minimum 4 à 6 semaines avant et jusqu'à 6 semaines après la chirurgie d'après les recommandations établies par le groupe BARIAMAT en 2019 [13].

2. Risque vasculaire

Avant d'introduire une contraception estroprogestative chez une femme opérée ou bien ayant un projet de chirurgie bariatrique, il faut bien sûr tenir compte des risques cardiovasculaires et thromboemboliques (FRCV) inhérents à toute forme de contraception estroprogestative (**fig. 5**). Chez la femme obèse, la contraception estroprogestative peut être proposée si et seulement si [14] :

- son âge est < 35 ans ;
- elle ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire tel qu'un tabagisme,

Contraception

POINTS FORTS

- Nécessité d'interrompre toute forme de contraception estroprogestative au minimum 4 à 6 semaines avant et 6 semaines après la chirurgie bariatrique.
- Les contraceptions réversibles de longue durée d'action doivent être privilégiées chez les femmes opérées de chirurgie bariatrique.

Contraception chez la femme obèse

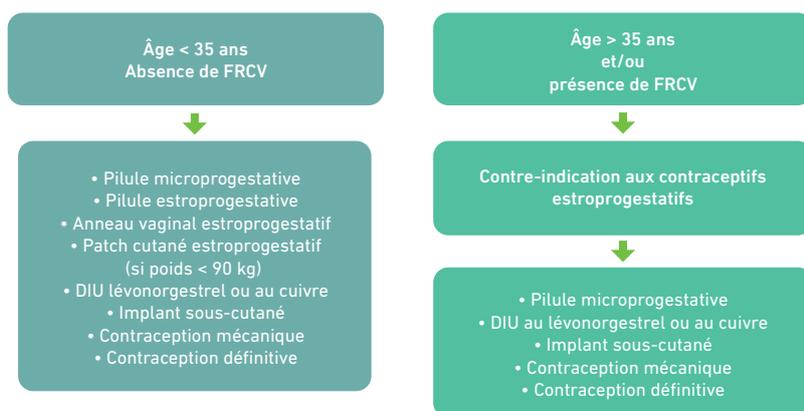


Fig. 5 : Conduite à tenir concernant la contraception chez la femme obèse. FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; DIU : dispositif intra-utérin.

une dyslipidémie, un diabète, une hypertension artérielle, une migraine simple ou avec aura, un antécédent familial cardiovasculaire précoce ; – elle ne présente aucun facteur de risque thromboembolique veineux tel qu'un antécédent personnel de thrombophilie, une thrombophilie familiale, une immobilité récente et prolongée.

3. Efficacité contraceptive post-chirurgie bariatrique

L'efficacité de la contraception orale peut être altérée après la chirurgie bariatrique. L'altération de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires,

l'accélération du transit intestinal et la diminution de la surface d'absorption dans les chirurgies malabsorptives peuvent être à l'origine d'une altération de l'absorption du contraceptif oral. Par ailleurs, la biodisponibilité des médicaments peut être affectée par la solubilité et le pH du milieu modifié en cas de diminution du volume gastrique [15]. Peu d'études pharmacocinétiques se sont cependant intéressées à l'absorption des contraceptifs oraux chez les femmes opérées de l'obésité.

Des études anciennes et de faible niveau de preuve suggèrent une altération de l'absorption et de l'efficacité contrac-

ptive des contraceptifs oraux chez des femmes opérées d'un *by-pass* jéjunal et d'une dérivation biliopancréatique [16, 17]. Une étude pharmacocinétique récente ne retrouve, quant à elle, pas d'altération de la pharmacocinétique du désogestrel chez 9 femmes opérées d'un *by-pass* gastrique [18].

Concernant les chirurgies restrictives, une étude rétrospective réalisée en 2001 [19] sur 215 femmes opérées par anneau gastrique n'a pas mis en évidence de grossesse chez les femmes sous contraceptifs oraux.

Enfin, concernant l'implant contraceptif, une étude récente [20] évaluant les taux d'étonogestrel 8 mois après l'insertion de l'implant et 6 mois après la chirurgie chez 3 femmes opérées d'un *by-pass* montre que les taux d'étonogestrel sont suffisants pour inhiber l'ovulation.

Recommandations

Les dernières recommandations pour la pratique clinique établies par le groupe BARIAMAT [13] en 2019 rappellent l'importance de débiter une contraception en préopératoire, à poursuivre pendant une durée de 1 an minimum après la chirurgie. Les contraceptions réversibles de longue durée d'action telles que l'implant sous-cutané microprogestatif, le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou au lévonorgestrel doivent être privilégiées. Si l'option de contraception réversible de longue durée d'action n'est pas adaptée, la prescription d'une forme orale doit tenir compte du type d'intervention chirurgicale.

En cas de chirurgie restrictive telle que l'anneau gastrique ajustable et la *sleeve* gastrectomie, les formes orales peuvent être proposées, il faut néanmoins tenir compte du risque d'inefficacité en cas de vomissements et de diarrhées qui doivent faire porter l'indication d'une contraception locale complémentaire.

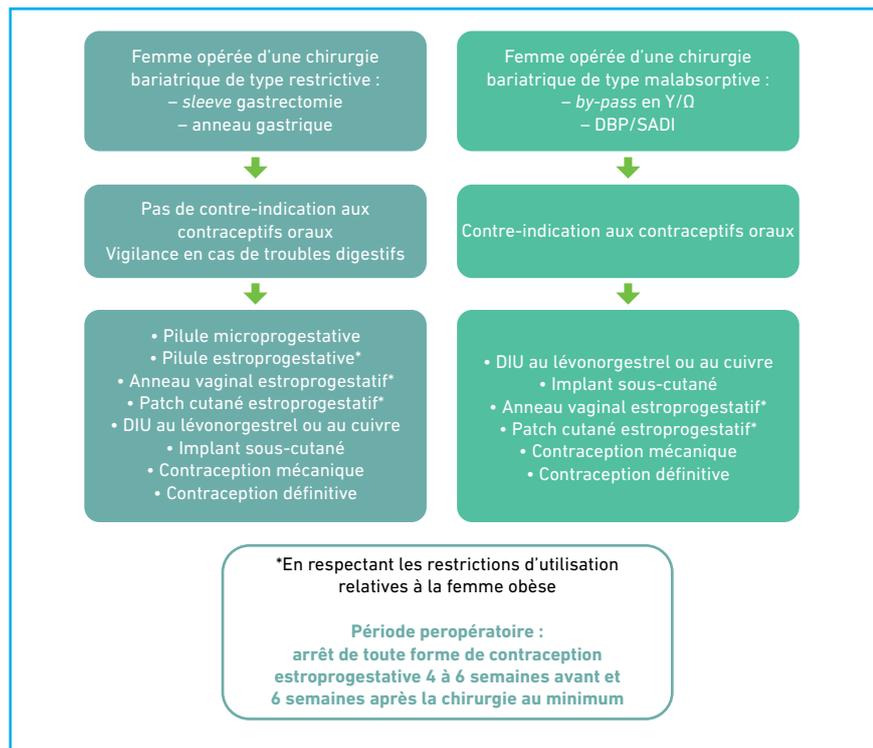


Fig. 6 : Conduite à tenir concernant la contraception chez la femme opérée de l'obésité.

En cas de *by-pass* gastrique en Y, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour indiquer ou contre-indiquer une contraception orale. Si la femme opérée souhaite une forme orale de contraception, il est recommandé de l'informer sur le faible niveau de preuve quant à l'efficacité de cette méthode contraceptive et de lui proposer une méthode barrière complémentaire.

Concernant la dérivation biliopancréatique, le SADI et le *by-pass* gastrique en oméga, la contraception orale est contre-indiquée du fait du risque théorique majeur de malabsorption.

Enfin, concernant la contraception d'urgence, les données actuelles sont en faveur d'une moindre efficacité de la contraception hormonale d'urgence lorsque l'IMC augmente chez les femmes obèses. Ce risque d'échec est supérieur en cas d'utilisation du lévonorgestrel par rapport à l'ulipristal acétate [21].

Les recommandations BARIAMAT [13] préconisent la pose d'un DIU au cuivre dans les 5 jours suivant un rapport sexuel à risque de grossesse non prévue. Si cette option n'est pas possible, la prise de 30 mg d'ulipristal acétate plutôt que la prise unique de 1,5 mg de lévonorgestrel devra être privilégiée en cas d'IMC > 30. Il faut bien sûr informer la patiente du risque d'inefficacité de cette méthode, particulièrement en cas de chirurgie malabsorptive (fig. 6)

Conclusion

La mise en place d'une contraception adaptée et efficace représente un enjeu chez la femme opérée de chirurgie bariatrique. Celle-ci doit faire l'objet d'une vigilance particulière afin que l'innocuité de cette méthode contraceptive soit assurée et que les grossesses de ces femmes puissent être programmées.

BIBLIOGRAPHIE

- HAZART J, LAHAYE C, FARIGON N *et al.* Évolution du recours à la chirurgie bariatrique en France entre 2008 et 2014 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire- octobre 2017 [Internet]. [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_3.html
- MATTA J, ZINS M, FERAL-PIERSSENS AL *et al.* Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances - Bulletin épidémiologique hebdomadaire- avril 2016 [Internet]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html
- MILONE M, DE PLACIDO G, MUSELLA M *et al.* Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obes Surg*, 2016;26:443-451.
- Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations. 2009;26.
- BASTOUNIS EA, KARAYIANNAKIS AJ, SYRIGOS K *et al.* Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res*, 1998;30:43-47.
- TEITELMAN M, GROTEGUT CA, WILLIAMS NN *et al.* The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg*, 2006;16:1457-1463.
- EID GM, COTTAM DR, VELCU LM *et al.* Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 2005;1:77-80.
- DOBLADO MA, LEWKOWSKI BM, ODEM RR *et al.* In vitro fertilization after bariatric surgery. *Fertil Steril*, 2010;94:2812-2814.
- VINCENELLI C, MARANINCHI M, VALÉRO R *et al.* One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Mullerian-hormone levels in severely obese women. *J Assist Reprod Genet*, 2018;35:1317-1324.
- MAGGARD MA, YERMILOV I, LI Z *et al.* Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*, 2008;300:2286-2296.
- 2009 - Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf

Contraception

12. BARTLETT MA, MAUCK KF, DANIELS PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc Health Risk Manag*, 2015;11:461-477.
13. CIANGURA C, COUPAYE M, DERUELLE P *et al.* Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 2019;29: 3722-3734.
14. CHABBERT-BUFFET N, MARRET H, AGOSTINI A *et al.* [Contraception: CNGOF Guidelines for Clinical Practice (Short Version)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:760-776.
15. SCHLATTER J. Oral Contraceptives after Bariatric Surgery. *Obes Facts*, 2017;10:118-126.
16. VICTOR A, ODLIND V, KRAL JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am*, 1987;16:483-491.
17. GERRITS EG, CEULEMANS R, VAN HEE R *et al.* Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg*, 2003;13:378-382.
18. GINSTMAN C, FRISK J, CARLSSON B *et al.* Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. *BJOG*, 2018;126:486-492.
19. WEISS HG, NEHODA H, LABECK B *et al.* Pregnancies after adjustable gastric banding. *Obes Surg*, 2001;11:303-306.
20. CIANGURA C, CORIGLIANO N, BASDEVANT A *et al.* Etonogestrel concentrations in morbidly obese women following Roux-en-Y gastric bypass surgery: three case reports. *Contraception*, 2011;84:649-651.
21. GLASIER A, CAMERON ST, BLITHE D *et al.* Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* [Internet]. 1 oct 2011 [cité 13 oct 2019];84:363-367. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782411000618>

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

Gynécologie

Tumeurs phyllodes du sein

RÉSUMÉ: Les tumeurs phyllodes du sein (TPS) sont des tumeurs fibro-épithéliales rares, touchant les femmes avec un pic d'incidence entre 40 et 45 ans. Il en existe 3 grades : bénigne (grade 1), *borderline* (grade 2) et maligne (grade 3). Leur diagnostic, tant clinique que radiologique, est rendu difficile par le diagnostic différentiel avec les adénofibromes. En cas de suspicion de TPS, une biopsie mammaire est indiquée pour confirmation histologique.

Le traitement des TPS repose sur l'exérèse chirurgicale avec marges de sécurité de 1 cm, surtout en cas de tumeur *borderline* ou maligne. Les traitements adjuvants n'ont que peu leur place dans la prise en charge des TPS. Le risque de récurrence locale, même en cas de TPS bénignes et principalement dans les 2 premières années qui suivent la prise en charge, impose un suivi régulier clinique et radiologique.



**N. LOTERSZTAJN, R. AFRIAT,
G. DIETRICH, L. LEVY, A. MEPHON,
S. WYLOMANSKI, E. SAUVANET,
S. ALRAN**

Centre du sein, Service de Chirurgie gynécologique, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Les tumeurs phyllodes du sein (TPS) sont des tumeurs fibro-épithéliales mammaires rares décrites initialement par l'Allemand Johannes Müller en 1838. Leur dénomination provient du grec *φυλλον*, qui signifie feuille, étant donné leur aspect en feuille à la coupe. Elles représentent moins de 0,5 % de l'ensemble des tumeurs du sein et 2,5 % des tumeurs fibro-épithéliales du sein. Leur incidence est très faible, de l'ordre de 1/100 000 femmes. Leur spectre lésionnel va des tumeurs bénignes difficiles à différencier des adénofibromes aux tumeurs malignes, en passant par les lésions *borderline* [1]. Dans cet article, nous passerons en revue l'épidémiologie, la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique, le pronostic et l'évolution de ces TPS.

Épidémiologie

1. Âge de survenue

Les tumeurs phyllodes peuvent survenir à tout âge mais plus souvent dans la 4^e décennie avec un pic de fréquence entre 40 et 45 ans, soit après celui des

adénofibromes et avant celui des cancers du sein. L'âge de survenue des TPS malignes semble plus tardif que celui des TPS bénignes. Dans la SEER database réalisée par MacDonald [2], il est de 50 ans sur une série de 821 cas de TPS malignes avec tout de même une découverte chez des adolescentes (12 ans) et des patientes âgées de 92 ans. Cependant, de nombreuses études s'accordent sur le fait que l'âge de survenue n'est pas un argument d'orientation diagnostique. Il s'agit d'une pathologie féminine avec de très rares cas rapportés chez l'homme, principalement dans un contexte de gynécomastie.

2. Facteurs de risque et étiopathogénie

Aucun facteur prédisposant n'a réellement été identifié. Des mutations constitutionnelles dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni ne sont responsables que d'une faible proportion des TPS. Le réseau de surveillance américain retrouve un surrisque inexplicé chez la femme caucasienne et surtout chez les femmes d'origine sud-américaine. La corrélation entre le statut ménopausique et la survenue de TPS malignes a été

Gynécologie

démontrée par plusieurs études. Dans la série de Kaporis *et al.* [3], 40 % des patientes présentant une TPS maligne sont ménopausées.

On retrouve fréquemment des antécédents d'adénofibrome chez les patientes prises en charge pour TPS. Dans la série du Sloan Kettering Memorial Hospital [4], 109 patientes sur 293 avaient un antécédent de fibroadénome mammaire. D'un point de vue étiopathogénique, on suspecte un défaut d'interactions physiologiques entre composants épithélial et stromal qui serait à la base de la constitution des TPS. S'ensuivent une stimulation de la croissance et son développement au sein d'un environnement devenu favorable. Ce qui explique pourquoi on retrouve fréquemment des antécédents d'adénofibrome chez les patientes porteuses d'une TPS [5].

3. Classification

L'OMS classe les tumeurs phyllodes en 3 catégories :

- bénigne (grade 1) dans plus de 50 % des cas ;
- *borderline* (grade 2) ;
- maligne (grade 3) dans environ 25 % des cas.

Cette classification dépend d'éléments histologiques (**tableau I**) [6] :

- le degré d'hypercellularité du stroma ;
- les mitoses et les atypies ;

- les plages mésoenchymateuses pures ;
- la présence de marges tumorales.

À la macroscopie, elles se présentent comme des masses de taille variable (1 à 40 cm), refoulant la glande mammaire sans l'envahir, généralement circonscrites, charnues, blanc grisâtre, parsemées de fentes, de cavités contenant des végétations.

■ Présentation clinique

Toute la difficulté consiste à faire le diagnostic entre un adénofibrome et une TPS. Cliniquement, une TPS se présente, comme la plupart des pathologies bénignes du sein, sous la forme d'une masse souple, indolore, circonscrite, unilatérale le plus souvent, sans adénopathie axillaire associée (dans 20 % des cas on peut retrouver une adénopathie associée qui est le plus souvent réactive). En cas de taille lésionnelle importante, des ulcérations cutanées en regard associées à une hypervascularisation veineuse ont été décrites. 20 % des TPS se présentent comme des masses non palpables diagnostiquées uniquement sur l'imagerie. La taille tumorale varie de 5 à 270 mm avec une taille moyenne de 5 à 7 cm [7].

Une TPS doit être suspectée devant plusieurs éléments :

- une survenue plus tardive en âge qu'un adénofibrome ;

- une croissance rapide ou une reprise de la croissance après une phase de stagnation ;
- une taille tumorale plus importante.

Des cas de TPS en cours de grossesse, surtout au dernier trimestre, ont été rapportés. Leur pronostic est inchangé mais leur taille est souvent plus importante. Le traitement reste identique.

■ Démarche diagnostique

1. Examens complémentaires

● Mammographie

En mammographie, une TPS se présente sous la forme d'une masse arrondie ou polylobée homogène, hyper- ou isodense, non spiculée, isolée, avec de rares microcalcifications. Il est difficile de s'appuyer sur les caractéristiques mammographiques pour prédire le grade histologique. L'étude des bords est importante. Dans une série sur 79 TPS, Ben Hassouna retrouve des bords réguliers dans les 56 cas de grade 1, des bords irréguliers dans 5 des 8 cas de grade 2 et dans tous les cas de grade 3 [8].

● Échographie

En échographie, la problématique de la différenciation avec l'adénofibrome reste entière. Les TPS se présentent la plupart du temps comme des masses hypoéchogènes bien limitées ou avec des bords irréguliers, solides. Même s'ils ne sont pas toujours présents, des aspects kystiques doivent faire suspecter le diagnostic de TPS.

● IRM mammaire

L'IRM mammaire est peu contributive et retrouve toutes les caractéristiques sémiologiques d'une tumeur bénigne avec des masses lobulées circonscrites isodenses en T1 et hyperintenses en T2. Le diagnostic différentiel avec un adénofibrome reste difficile. Tan *et al.* [9] ont

Aspects histologiques	TPS bénignes	TPS borderline	TPS malignes
Activité mitotique stromale	< 4/10 champs à fort grossissement	4 à 9/10 champs à fort grossissement	≥ 10/10 champs à fort grossissement
Atypies cellulaires stromales	Faibles	Marquées	Marquées
Hypertrophie stromale	Absente	Absente	Présente
Marges tumorales	Circonscrites	Variables	Présence d'infiltration

Tableau I : Éléments histologiques permettant la classification des TPS.

tout de même montré une corrélation entre l'IRM et le grade histologique en fonction de certains critères :

- la taille de la tumeur ;
- les bords irréguliers à l'échographie ;
- la présence de cloisons kystiques non rehaussées ;
- les modifications de signal entre la séquence T2 et les images rehaussées à l'IRM.

Les auteurs concluent que la classification BI-RADS à l'IRM pourrait refléter le grade histologique des TPS. En cas de biopsie positive, dans certains cas, l'IRM peut aider à estimer l'extension de la lésion et la résecabilité.

2. Examen histologique

La biopsie est l'élément clé d'aide au diagnostic. Le score de Paddington (**tableau II**) a été proposé pour poser l'indication de confirmation histologique en fonction de la présence de 2 éléments ou plus parmi un panel d'éléments cliniques d'imagerie et cytologiques [10].

La cytologie a un taux de faux négatifs élevé et n'est que rarement utilisée pour le diagnostic de TPS. La microbiopsie est plus susceptible d'aider au diagnostic et reste la technique de première intention. Il persiste quand même un taux de 25 à 30 % de faux négatifs. Si la biopsie est non contributive ou en cas de discordance clinico-histologique, une exérèse chirurgicale peut être proposée.

■ Prise en charge

1. Traitement chirurgical

● Chirurgie mammaire

L'exérèse chirurgicale reste le traitement de référence. Les TPS doivent être retirées en totalité. La plupart des études ont en effet montré une corrélation entre la positivité des marges de résection et la récurrence locale. Une analyse multivariée de la survie ayant inclus 172 patientes

Éléments cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ● Masse de croissance rapide ou subissant une brusque accélération de croissance ● Tumeur d'aspect conjonctif mais : <ul style="list-style-type: none"> – > 3 cm ; – après 35 ans.
Éléments radiologiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Masse de contours lobulés ● Présence de plaques d'aspect kystique au sein de la lésion
Éléments cytologiques après aspiration	<ul style="list-style-type: none"> ● Présence de fragments de stroma hypercellulaire ● Aspect indéterminé

Tableau II : Score de Paddington.

porteuses d'une TPS rapporte que la positivité des marges était associée à un risque presque 4 fois plus élevé de récurrence locale ou de lésion à distance [11]. La marge minimale acceptable n'est pas totalement consensuelle et dépend du grade de la TPS [12] :

- la positivité des marges ne semble pas être un risque de récurrence locale en cas de tumeur bénigne [13]. Une méta-analyse publiée en 2019 sur 54 études observationnelles a montré que la positivité des marges est associée à une augmentation du taux de récurrence locale en cas de tumeur *borderline* ou maligne mais pas en cas de tumeur bénigne [14]. On peut donc discuter la nécessité de marges saines en cas de TPS bénigne. Il paraît raisonnable de proposer une marge de sécurité existante mais pas > 1 cm (résection *in sano*) ;
- en cas de tumeurs *borderline* ou malignes, des marges de 1 cm sont recommandées afin de minimiser le risque de récurrence locale.

Tant que des marges de sécurité sont possibles, un traitement conservateur doit être privilégié.

● Chirurgie axillaire

La chirurgie axillaire est rarement indiquée en cas de TPS. Dans la SEER database [2], seules 8 femmes sur 498 avec chirurgie axillaire avaient des ganglions positifs.

2. Chimiothérapie

On dispose de peu de données sur l'efficacité de la chimiothérapie sur les TPS mais son rôle semble limité. En cas de tumeur de grade 1 ou 2, le traitement chirurgical reste la référence. En cas de tumeur de grade 3, la chimiothérapie reste à discuter en cas de haut risque : tumeur > 10 cm ou récidivante. En cas de maladie métastatique, les traitements systémiques sont les mêmes qu'en cas de sarcome.

3. Radiothérapie

En cas d'impossibilité d'obtenir des marges satisfaisantes, la radiothérapie peut être discutée. En cas de marges satisfaisantes, son utilité est plus discutée. De nouveau, le grade de la tumeur est déterminant :

- en cas de tumeur de grade 1, elle n'est pas recommandée ;
- en cas de tumeur de grade 2 ou 3, une méta-analyse sur 8 études observationnelles a montré une diminution du taux de récurrence locale mais pas d'impact sur la survie globale ni sur la survie sans récurrence [15].

En pratique, elle est peu utilisée.

4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie n'est pas efficace sur les TPS même si des récepteurs

Gynécologie

POINTS FORTS

- Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibro-épithéliales rares représentant moins de 1 % des tumeurs du sein.
- Il en existe 3 grades : bénignes (grade 1), *borderline* (grade 2) et malignes (grade 3).
- Le diagnostic différentiel avec les adénofibromes, tant clinique que radiologique, est difficile et nécessite en cas de doute la réalisation d'une biopsie mammaire.
- Leur traitement est principalement chirurgical avec, dès que possible, un traitement conservateur avec marges de sécurité de 1 cm surtout en cas de tumeur de grade 2 ou 3. La radiothérapie adjuvante peut être discutée en cas de tumeur de grade 3.
- Le risque de récurrence locale est plus élevé dans les 2 ans suivant la prise en charge. Une surveillance rapprochée clinique et radiologique est donc recommandée.

hormonaux peuvent être exprimés par la portion épithéliale de certaines TPS.

■ Surveillance

Étant donné la faible proportion de TPS, il n'existe pas de réelle recommandation sur les modalités de surveillance. Le risque de récurrence survenant plutôt dans les 2 premières années suivant le traitement, on recommande une surveillance clinique et radiologique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuelle. En cas de tumeur > 5 cm ou de grade 3, le risque métastatique est plus important. Le NCCN recommande la même surveillance que les sarcomes, donc plus fréquente et incluant un scanner thoracique [16].

■ Pronostic et évolution

1. Récurrence locale

Les TPS récidivent la plupart du temps en local dans les 2 premières années suivant la prise en charge et sur le même grade. La récurrence doit être traitée

chirurgicalement avec un nouveau traitement conservateur si possibilité de marges > 1 cm ou par mastectomie totale plus ou moins radiothérapie.

2. Métastases à distance

Des métastases ont été décrites dans 13 à 40 % des tumeurs phyllodes. En cas de maladie métastatique, la survie globale est de 30 mois. Le site métastatique préférentiel est le poumon. Les facteurs de risque métastatique sont la taille > 5 cm ou le caractère malin.

3. Survie

La majorité des patientes porteuses d'une TPS bénigne ou *borderline* sont guéries par la chirurgie. Le taux de survie en cas de TPS maligne est d'environ 60 à 80 % à 5 ans.

■ Conclusion

En conclusion, les TPS sont des tumeurs rares dont la prise en charge est rendue délicate par la difficulté de diagnostic différentiel avec l'adénofibrome et qui

sont encore souvent découvertes sur l'examen histologique postopératoire. Leur traitement repose sur l'exérèse chirurgicale par un traitement conservateur avec des marges de sécurité dont l'importance dépend du grade de la tumeur. Les traitements adjuvants n'ont que peu leur place sauf en cas de TPS malignes en postopératoire. Leur risque de récurrence locale, même en cas de TPS bénignes et principalement dans les 2 premières années qui suivent la prise en charge, impose un suivi régulier tant clinique que radiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Histological typing of lung tumours. *Tumori*, 1981;67:253-272.
2. MACDONALD OK, LEE CM, TWARD JD *et al.* Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer*, 2006;107:2127-2133.
3. KAPIRIS I, NASIRI N, A'HERN R *et al.* Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg*, 2001;27:723-730.
4. BARRIO AV, CLARK BD, GOLDBERG JI *et al.* Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*, 2007;14:2961-2970.
5. Actualités sur les tumeurs du sein non métastatiques ; CNGOF 2013.
6. BELLOQ J, MAGRO G. Fibroepithelial tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003:99-103.
7. BELKACEMI Y, BOUSQUET G, MARSIGLIA H *et al.* Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008;70:492-500.
8. BEN HASSOUNA J, DAMAK T, GAMOUDI A *et al.* Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg*, 2006;192:141-147.
9. TAN H, ZHANG S, LIU H *et al.* Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol*, 2012;81:e62-69.

10. JACKLIN RK, RIDGWAY PF, ZIPRIN P *et al.* Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*, 2006;59:454-459.
11. SPITALERI G, TOESCA A, BOTTERI E *et al.* Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013;88:427-436.
12. MOUTTE A, CHOPIN N, FAURE C *et al.* Surgical management of benign and *borderline* phyllodes tumors of the breast. *Breast J*, 2016;22:547-552.
13. OUYANG Q, LI S, TAN C *et al.* Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: surgical excision or wait-and-watch? *Ann Surg Oncol*, 2016;23:1129-1134.
14. LU Y, CHEN Y, ZHU L *et al.* Local recurrence of benign, *borderline* and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2019;26:1263-1275.
15. ZENG S, ZHANG X, YANG D *et al.* Effects of adjuvant radiotherapy on *borderline* and malignant phyllodes tumors : a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 2015;3:663-671.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Soft tissue sarcoma. Version 2.2016. www.nccn.org (accessed on February 22, 2016).

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

I Post-partum

Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs

RÉSUMÉ : Dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse, la période du post-partum doit être extrêmement surveillée. En effet, plusieurs spécificités, propres à cette période, doivent tenir compte des chiffres de la pression artérielle. Ainsi, la présence ou non d'un allaitement rendra l'utilisation de certains traitements antihypertenseurs très prudente.

Par ailleurs, la prise en charge contraceptive doit être adaptée et dépendra de la stabilisation ou non de la pression artérielle en post-partum immédiat et plus tardif.



G. PLU-BUREAU
Unité de Gynécologie médicale,
Hôpital Port-Royal, PARIS.

Le post-partum est une période de grands bouleversements comportant des particularités propres à chaque femme. Ainsi, la prise en charge en post-partum des femmes ayant souffert de désordres hypertensifs pendant la grossesse doit prendre en compte certaines spécificités à la fois pour la bonne gestion de l'allaitement, s'il est souhaité, et pour l'optimisation de la stratégie contraceptive. À l'aide des données récentes de la littérature, ces deux spécificités seront replacées dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse en mettant en lumière les aspects importants pour la pratique clinique courante.

Dans ce contexte, la prise en charge doit être particulièrement adaptée, notamment les traitements antihypertenseurs qui doivent être compatibles avec un éventuel souhait d'allaitement. Par ailleurs, le délai d'introduction et le choix d'une contraception compatible avec ces désordres hypertensifs seront discutés.

■ Allaitement

Les molécules antihypertensives compatibles avec l'allaitement doivent être

connues des prescripteurs. L'impact des molécules doit être nul ou modéré sur la santé de l'enfant. Les conséquences de l'allaitement sur la santé de la mère à court et moyen terme doivent aussi être discutées. Par ailleurs, si l'allaitement artificiel est préféré, certains traitements inhibiteurs de la lactation, et notamment la bromocriptine, sont formellement contre-indiqués dans ce contexte.

1. Les traitements antihypertenseurs compatibles avec l'allaitement

En France, la veille de l'ensemble de la littérature concernant les traitements antihypertenseurs qui peuvent être utilisés pendant l'allaitement est effectuée par le Centre de référence sur les agents tératogènes [1]. Les résultats des études et les recommandations sont facilement consultables sur le site internet de ce centre (www.lecrat.fr). Le **tableau I** résume les molécules compatibles dans ce contexte.

Les classes thérapeutiques suivantes sont contre-indiquées : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), les diurétiques et les dérivés de la spironolactone.

Classe thérapeutique	Molécules	Quantité ingérée par l'enfant
Bêta-bloquant	Propranolol, labétalol	1 % (dose maternelle)
Inhibiteur calcique	Nifédipine, nicardipine	
Antihypertenseur central	Alpha-méthyl-dopa	
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Captopril, énalapril, bédazépril, quinapril	Risque d'accumulation si enfant prématuré ou insuffisance rénale

Tableau I : Les différents traitements antihypertenseurs compatibles avec l'allaitement.

2. Allaitement et pression artérielle

L'effet de l'allaitement sur la pression artérielle a été analysé récemment chez des femmes ayant eu un désordre hypertensif de la grossesse. Ainsi, l'étude très récente de Countouris *et al.* analyse l'impact de l'allaitement sur les chiffres de la pression artérielle en post-partum (en moyenne 8 mois après l'accouchement) en fonction de l'existence ou non de désordres hypertensifs pendant la grossesse [2]. Pour les femmes ayant eu une hypertension gravidique, l'allaitement prolongé semble avoir un effet bénéfique. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés.

Par ailleurs, le maintien ou la modification, pendant la période de l'allaitement, d'un traitement antihypertenseur doit tenir compte :

- de l'efficacité et de la tolérance du traitement antihypertenseur suivi pendant la grossesse ;
- de l'existence d'un traitement antihypertenseur préalable à la grossesse, de son efficacité et de sa tolérance ;
- de l'indication préférentielle de certaines classes thérapeutiques (notamment les IEC) ;
- de la durée limitée dans le temps de la période de l'allaitement.

Enfin, sachant que la période du post-partum chez une femme ayant présenté des désordres hypertensifs pendant la grossesse coïncide avec une période d'instabilité tensionnelle, il importe de surveiller fréquemment le niveau tensionnel pendant l'allaitement,

notamment chez les patientes normotendues avant la grossesse, afin de réduire autant que nécessaire (voire d'arrêter) le traitement antihypertenseur ; ou encore, plus rarement, de devoir augmenter le traitement antihypertenseur.

■ Contraception

Différents types de contraceptions, à la fois hormonales et non hormonales, sont disponibles. Parmi les contraceptions hormonales, il faut distinguer les contraceptions combinées (associant une molécule d'estrogène et une molécule de progestatif) et les contraceptions progestatives. Les dispositifs intra-utérins (ou stérilets) existent sous différentes formes. Soit ils sont au cuivre (non hormonal), soit ils délivrent de faibles doses de progestatifs (lévonorgestrel).

La contraception de la période du post-partum immédiat fait appel à des méthodes particulières. En effet, le risque de maladie thromboembolique veineuse (MVTE) est majoré dans la période du post-partum immédiat. L'incidence des MVTE est estimée entre 0,5 et 3/1 000 grossesses, ce qui correspond à une augmentation de 4 à 10 fois par rapport à l'incidence rencontrée dans une population appariée non enceinte [3]. Ce risque est significativement augmenté jusqu'à 6 semaines, voire 12 semaines pour deux études récemment publiées.

Le choix de la contraception à utiliser en post-partum a fait l'objet de recommandations du Collège National des

Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en décembre 2015 [4, 5]. Pour l'ensemble des femmes, la contraception estroprogestative est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque de thrombose veineuse. Ce risque est dû à la fois à la situation propre du post-partum et à l'impact de la contraception combinée. En effet, la contraception combinée modifie les paramètres de la coagulation quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique, vaginale) [6], augmentant significativement le risque de thrombose veineuse [7].

Le risque de thrombose artérielle en post-partum est aussi augmenté mais le niveau de risque est beaucoup plus faible [8]. Ce risque artériel est néanmoins 2 fois plus important chez les femmes ayant eu une hypertension artérielle (HTA) pendant la grossesse comparativement aux femmes normotendues [9]. La contraception combinée augmente également le risque d'accident artériel [10]. Les contraceptions progestatives semblent neutres à la fois sur le risque veineux (sauf pour l'acétate de médroxyprogestérone qui multiplie par 3 ce risque) et artériel [7].

Sur le plan tensionnel, la contraception combinée élève de façon quasi constante les chiffres tensionnels mais n'entraînerait une HTA authentique que chez 5 % des femmes initialement normotendues [11]. Ainsi, le risque relatif de développer une HTA après le début de l'utilisation d'une contraception combinée est de 1,5 à 3 selon les études. La plupart des études concernaient cependant les pilules de 1^{re} génération comportant souvent 50 µg d'éthinylestradiol, voire plus. Il n'existe que peu de données concernant les pilules plus faiblement dosées en estrogènes et les voies d'administration non orales. Cependant, le mécanisme physiopathologique à l'origine des altérations tensionnelles est vraisemblablement le même pour les plus faibles dosages et les voies extra-digestives [12]. En cas d'HTA non contrôlée, l'impact des stéroïdes, même

Post-partum

à petites doses, est mal évalué. Dans ce contexte, seules les contraceptions microprogestatives sont autorisées et restent la contraception la plus utilisée en post-partum immédiat. En effet, ce type de contraception n'est pas associé à des modifications significatives sur le plan métabolique et vasculaire.

Les stratégies contraceptives à distance de l'accouchement (plus de 6 semaines) dépendent de la normalisation de la pression artérielle (avec ou sans traitement) :

- Si la pression artérielle est normalisée sans traitement, toutes les contraceptions hormonales ou non hormonales sont autorisées.

- Si la pression artérielle reste élevée, seules les contraceptions mécaniques ou progestatives seules (en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone) sont autorisées. Les contraceptions estroprogestatives sont contre-indiquées.

- Enfin, si la pression artérielle est bien contrôlée avec un traitement et que la patiente n'a pas d'autres facteurs de risque vasculaire, les recommandations ne sont pas consensuelles. Selon les recommandations américaines (basées sur l'OMS), une HTA contrôlée ou une élévation modérée de la pression artérielle (140-159/90-99 mmHg) devraient contre-indiquer toutes les contraceptions combinées, les risques dépassant alors les bénéfices d'une telle contraception. Une HTA même traitée et bien contrôlée impose donc une extrême vigilance et doit faire préférer une contraception sans œstrogènes quels qu'en soient la molécule, le dosage et la voie d'administration [4, 13].

Les contraceptions non hormonales bénéficient d'une place privilégiée en cas d'HTA avérée ou suspectée. DIU au cuivre, préservatif, spermicides ou toute autre méthode barrière sont autant de choix contraceptifs à utiliser dans le respect de leurs contre-indications et efficacité respectives.

POINTS FORTS

- Les traitements hypertenseurs doivent être adaptés après l'accouchement en fonction d'un éventuel allaitement.
- La pression artérielle doit être régulièrement contrôlée afin d'adapter les traitements antihypertenseurs, voire de les arrêter.
- La contraception estroprogestative est contre-indiquée dans la période du post-partum immédiat en raison de l'augmentation du risque vasculaire.
- La contraception progestative ou les dispositifs intra-utérins constituent les méthodes contraceptives de référence dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse.

Conclusion

Toutes les femmes ayant présenté des désordres hypertensifs de la grossesse doivent bénéficier d'une surveillance de leur pression artérielle afin d'adapter leur traitement hypertenseur. Le choix du traitement hypertenseur après l'accouchement doit tenir compte d'un éventuel allaitement. Enfin, une contraception adaptée doit être proposée afin de préparer de façon optimale une éventuelle future grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre de référence sur les agents tératogènes: ww.lecrat.fr
2. COUNTOURIS ME, SCHWARZ EB, ROSSITER BC *et al.* Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215/241.e1-8.
3. MENG K, HU X, PENG X *et al.* Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015;28:245-253.
4. SÉNAT MV, SENTILHES L, BATTUT A *et al.* Post-partum: Guidelines for clinical practice--Short text. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015;44:1157-1166.
5. RACCAH-TEBEKA B, PLU-BUREAU G. Post-partum contraception: Guidelines for clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris), 2015 ;44:1127-1134.
6. RAPS M, HELMERHORST FM, FLEISCHER K *et al.* The effect of different hormonal

contraceptives on plasma levels of free protein S and free TFPI. *Thromb Haemost*, 2013;109:606-613.

7. PLU-BUREAU G, MAITROT-MANTELET L, HUGON-RODIN J *et al.* Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:25-34.
8. SALONEN H, LICHTENSTEIN P, BELLOCCO *et al.* Increased risks of circulatory diseases in Late Pregnancy and Puerperium. *Epidemiology*, 2001;12:456-460.
9. WANG IK, CHANG SN, LIAO CC *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke*, 2011;42:716-721.
10. PLU-BUREAU G, HUGON-RODIN J, MAITROT-MANTELET L *et al.* Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:35-45.
11. LUBIANCA JN, MOREIRA LB, GUS M *et al.* Stopping oral contraceptives an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*, 2005;19:451-455.
12. CURTIS KM, MOHLLAJEE AP, MARTINS SL *et al.* Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception*, 2006;73:179-188
13. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva, 2015.

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

I Cancérologie

Aspects cliniques et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

RÉSUMÉ : Les lésions précancéreuses de la région ano-génitale sont essentiellement représentées par les néoplasies intraépithéliales (NIE) qui, contrairement aux NIE de l'appareil génital féminin interne (vagin, col) et du canal anal, ne relèvent pas seulement des infections à HPV (*Human papillomavirus*) oncogènes, mais aussi de dermatoses d'évolution chronique représentées essentiellement par le lichen scléreux.

Les mélanomes génitaux sont de mauvais pronostic du fait d'un diagnostic tardif.

La maladie de Paget extra-mammaire atteint préférentiellement la zone ano-génitale et justifie une prise en charge durant toute la vie des patientes du fait des récurrences très fréquentes malgré des traitements bien conduits.

→ C. RENAUD-VILMER,
J.-N. DAUENDORFFER
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les néoplasies intraépithéliales

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) ano-génitales sont définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales. Elles sont parfois dénommées VIN (*Vulvar intraepithelial neoplasia*) sur la vulve et PIN (*Penile intraepithelial neoplasia*) sur le pénis. En l'absence de traitement, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif.

Alors qu'au niveau intra-anal et au niveau du col et du vagin, ces lésions sont dues presque exclusivement à une infection à HPV (*Human papillomavirus*) oncogène, il existe deux étiologies distinctes pour les organes génitaux externes et la région périnéale : une infection à HPV oncogène et certaines dermatoses génitales d'évolution chro-

nique (lichen scléreux et lichen plan) [1, 2]. Aussi distingue-t-on les NIE non HPV-dépendantes (dénommées NIE différenciées) et les NIE HPV-dépendantes (dénommées NIE bowénoïdes, de type commun, classique ou indifférencié).

1. Diagnostic

Le diagnostic de NIE correspond à un diagnostic histologique pouvant s'appliquer à différentes entités cliniques d'évolution et de prise en charge spécifique.

● Les NIE bowénoïdes HPV-dépendantes

Ces lésions correspondent à deux entités différentes : la maladie de Bowen (MB), ou carcinome épidermoïde *in situ*, et la papulose bowénoïde (PB), d'où leur dénomination par certains auteurs de NIE bowénoïde (plutôt que de NIE classique, de type commun,

I Cancérologie

usuel ou indifférencié). Elles sont toutes les deux liées à une infection à HPV oncogène (HPV 16 essentiellement) et correspondent à la même lésion histologique.

>>> La maladie de Bowen survient plus souvent après 50 ans. Elle réalise en principe une lésion unique d'extension lente centrifuge mais qui, en l'absence de traitement, évoluera vers un carcinome invasif. L'aspect clinique est celui d'une plaque blanche (leucoplasique) ou rouge (érythroplasiq), parfois pigmentée, voire verruqueuse. Elle se localise sur le pénis (gland et face interne du prépuce) (**fig. 1**), la vulve (**fig. 2**) et l'anus (muqueuse anale – marge anale définie par convention par la zone cutanée située à moins de 5 cm autour de l'anus – ou canal anal).



Fig. 1 : Maladie de Bowen érythroleucoplasique du pénis (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).



Fig. 2 : Maladie de Bowen érythroleucoplasique de la vulve (coll. Dr J.-N. Dauendorffer).

Le bilan d'extension de l'infection à HPV comporte, en cas d'atteinte vulvaire, une colposcopie et un examen anal. Pour les localisations sur le pénis, une anoscopie sera proposée en cas de rapports sexuels anaux réceptifs. Enfin, en cas de localisation périanale, on réalisera une anoscopie, un examen clinique de la vulve (avec colposcopie) ou du pénis. L'examen clinique du/de la partenaire est toujours indiqué.

>>> La papulose bowénoïde survient chez les sujets jeunes et réalise des maculo-papules volontiers polymorphes et multifocales, pigmentées ou blanches (leucoplasiques), voire érythémateuses, parfois regroupées en plaques (**fig. 3**), évoluant rarement en carcinome invasif (< 10 %) sauf chez les immunodéprimés. Un bilan à la recherche d'autres localisations d'infection à HPV est indiqué, identique à celui réalisé en cas de maladie de Bowen.



Fig. 3 : Papulose bowénoïde chez une femme de 38 ans traitée pour un CIN 3 du col 5 ans auparavant (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).



Fig. 4 : VIN différenciée sur lichen scléreux d'évolution chronique chez une femme de 85 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

● Les NIE différenciées non HPV-dépendantes

Ces lésions surviennent sur une dermatose génitale d'évolution chronique sous-jacente, non ou mal traitée, principalement le lichen scléreux (LS) et plus rarement le lichen plan (LP), particulièrement chez le sujet âgé. Elles sont en revanche rares sur l'anus. Elles réalisent des petites plaques généralement leucoplasiques (**fig. 4**), plus rarement érythroleucoplasiques.

2. Traitement

● La maladie de Bowen

Seul le traitement chirurgical permet de mettre en évidence, par l'analyse histologique de la lésion en totalité sur pièce d'exérèse, une éventuelle zone invasive qui nécessiterait une prise en charge différente, adaptée au carcinome épidermoïde invasif. Il repose sur une exérèse avec une marge latérale de 5 mm qui sera, selon la localisation, suivie ou non d'une greffe de peau totale et parfois complétée par une postectomie chez l'homme. Une surveillance clinique est indiquée au décours du traitement car l'HPV en cause peut persister au niveau de la muqueuse génitale malgré une exérèse lésionnelle complète, expliquant le risque de récurrence.

Les recommandations publiées en 2014 par la British Association of Dermatologists concernant le traitement de la maladie de Bowen cutanée et génitale proposent d'autres options thérapeutiques à envisager au cas par cas : le 5-fluorouracile topique (5-FU), l'imiquimod topique, la photothérapie dynamique (PDT), le laser CO₂ et la radiothérapie [3].

● La papulose bowénoïde

Le caractère volontiers multifocal des lésions de PB rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est identique à celle

des condylomes (imiquimod topique), quoique les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie notamment) et les récives soient plus fréquentes en cas de PB, d'où la fréquente nécessité de recourir à la vaporisation au laser CO₂ ou à l'électrocoagulation au bistouri électrique [4]. Comme pour la maladie de Bowen, la persistance d'un HPV oncogène sur la muqueuse ano-génitale au décours de l'éradication des lésions impose une surveillance clinique annuelle, voire pluriannuelle chez les patients immunodéprimés (VIH+, greffés d'organes).

● Les NIE différenciées non HPV-dépendantes

Il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur le traitement des NIE différenciées. Leur prise en charge dépend de la dermatose sous-jacente, un lichen scléreux (LS) le plus souvent, plus rarement un lichen plan. Si la lésion survient sur un LS déjà traité, il faudra envisager d'emblée une exérèse chirurgicale qui permettra de révéler éventuellement une zone invasive. L'exérèse chirurgicale se fera selon les mêmes modalités que pour une maladie de Bowen (marge latérale de 5 mm). Si la lésion survient sur un LS non traité, on peut proposer en première intention une application quotidienne de propionate de clobétasol à 0,05 % pendant 3 mois [5].

En cas de guérison de la NIE, une surveillance clinique régulière (initialement trimestrielle, puis semestrielle) associée à un traitement dermocorticoïde d'entretien du LS sera poursuivie au décours. En cas de persistance de la NIE au décours du traitement dermocorticoïde, on proposera son exérèse chirurgicale.

■ L'hyperplasie épithéliale verruqueuse

L'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV) de la vulve et du pénis constitue une lésion épithéliale de description

récente, possiblement précancéreuse car susceptible d'évoluer lentement vers un carcinome verruqueux. Comme la NIE différenciée, elle survient généralement sur une dermatose génitale d'évolution chronique sous-jacente, principalement un lichen scléreux et plus rarement un lichen plan, en particulier chez le sujet âgé. Elle réalise une ou plusieurs lésions leucoplasiques plus ou moins verruqueuses. Le traitement de l'HEV est identique à celui des NIE différenciées.

■ Les mélanomes ano-génitaux

Dans une série [6] portant sur 817 patients traités pour un mélanome génital, celui-ci est 10 fois plus fréquent chez la femme (**fig. 5**) que chez l'homme, et le pronostic est plus sévère chez cette dernière (survie à 5 ans de 55,6 % chez l'homme et 34,9 % chez la femme) contrairement aux localisations cutanées. Comme pour les autres sites, les facteurs pronostiques principaux sont représentés par l'épaisseur évaluée selon la méthode de Breslow et l'atteinte



Fig. 5 : Mélanome de type SSM (1,2 mm) chez une femme de 58 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

ganglionnaire, et les facteurs pronostiques plus spécifiques de cette localisation sont l'âge élevé, la race noire et le sexe féminin. L'âge moyen des patients se situe autour de 60-65 ans mais, chez la femme, 10 à 20 % des cas ont moins de 46 ans. Les mélanomes vulvaires représentent 5 à 10 % des cancers et moins de 2 % des mélanomes chez la femme. Chez l'homme, les séries réunissent les mélanomes du pénis (gland et prépuce : 63,6 %) et de l'urètre (36,4 %), et représentent moins de 0,1 % des mélanomes de l'homme [7].

Les localisations de la marge anale sont associées, dans les séries, aux mélanomes ano-rectaux dont elles représentent seulement 10 % des cas [6]. Les mélanomes des muqueuses ano-génitales sont de mauvais pronostic du fait de leur diagnostic tardif. La présentation clinique des mélanomes génitaux est semblable à celle des mélanomes cutanés.

Le mélanome lentigineux multifocal est l'apanage des localisations muqueuses et sa forme de début doit être distinguée d'une mélanose génitale. En effet, dans les formes débutantes, l'examen histologique peut être faussement rassurant, ne montrant qu'une hyperplasie mélanocytaire sans atypie si la biopsie a été faite en périphérie de la lésion. Pour cette raison, toute pigmentation ano-génitale asymétrique ou multifocale, en l'absence de traumatisme, doit être surveillée même si le diagnostic histologique initial est rassurant. Il ne faut pas hésiter à refaire des biopsies (si besoin multiples).

Au niveau vulvaire, l'atteinte de plusieurs sites (**fig. 6**) peut représenter 22 % des cas et les récives locales sont fréquentes malgré des exérèses bien conduites. Dans ces formes multifocales, Lotem *et al.* [8] ont montré la présence d'une hyperplasie mélanocytaire atypique dans la muqueuse génitale non pigmentée de ces patientes, suggérant que ces mélanomes sont le résultat d'une anomalie des mélanocytes de toute la muqueuse génitale. Les récives sont

Cancérologie



Fig. 6 : Mélanome lentigineux multifocal chez une femme de 82 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

initialement intraépithéliales, et pour les mélanomes vulvaires, l'extension à la muqueuse vaginale n'est pas rare. Le bilan d'extension initial et le traitement de ces mélanomes muqueux dépend, comme pour les localisations cutanées, du stade clinique du mélanome (exérèse avec une marge de 0,5 à 2 cm selon l'épaisseur et recherche du ganglion sentinelle si Breslow > 1 mm). Cependant, pour les mélanomes lentigineux multirécidivants vulvaires, une vulvectomie peut se discuter.

Chez l'homme, différentes chirurgies d'exérèse seront proposées selon la localisation (gland, prépuce, fourreau) et l'atteinte ou non des structures sous-jacentes (corps spongieux et caverneux), en privilégiant une chirurgie d'épargne : excision suivie de greffe, glandectomie, amputation partielle. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie plus mutilante, laquelle ne semble pas améliorer le pronostic [7].

De même, au niveau de la marge anale, une exérèse localisée avec préservation fonctionnelle des sphincters anaux doit être privilégiée. Une chirurgie d'emblée plus large (amputation abdomino-périnéale) ne semble pas supérieure

en termes de survie globale [9]. Ces mélanomes muqueux se caractérisent par la présence fréquente d'une mutation c-Kit qui peut orienter vers une thérapie ciblée plus spécifique dans les formes métastatiques (imatinib...).

L'histiocytose langerhansienne

L'histiocytose langerhansienne est une affection rare, d'étiologie inconnue, caractérisée par une prolifération de cellules histiocytaires dans un ou plusieurs organes. L'atteinte cutanée isolée de la région ano-génitale – en particulier des plis – et de la vulve est classique [10]. Ces localisations peuvent soit s'intégrer dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne généralisée, d'évolution subaiguë ou chronique, soit demeurer isolées, sans autre atteinte viscérale. Les lésions cliniques se caractérisent par des érosions d'aspect aphteïde, de quelques millimètres à 1 cm de diamètre (fig. 7). Ces ulcérations sont souvent douloureuses.

On peut également observer une ulcération unique, des ulcérations linéaires des plis génito-anaux, un érythème inflammatoire non spécifique de la région génito-périnéale, des lésions papuleuses et végétantes, pseudo-condylomateuses, plus rarement des lésions franchement tumorales. Le diagnostic repose sur l'examen histologique avec immunomarquage.



Fig. 7 : Histiocytose langerhansienne vulvaire isolée (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

Un bilan d'extension cutanéomuqueux et viscéral est nécessaire et doit être répété au cours de l'évolution.

Le traitement [10] repose dans les formes localisées sur une exérèse simple. Dans les formes plus étendues, on peut proposer une corticothérapie locale ou des badigeons de chlorméthine diluée (10 mg/50 mL d'eau). La thalidomide ou le lénalidomide ont montré aussi une bonne efficacité dans cette localisation, dans des formes étendues, en tenant compte de leur effets secondaires (en particulier tératogènes). Un traitement local par laser peut soulager les localisations des plis rebelles aux traitements locaux s'il existe des comorbidités. Ces traitements sont, dans la plupart des cas, suivis d'une récurrence à leur arrêt [10]. Les exérèses chirurgicales larges (à type de vulvectomie partielle) et la radiothérapie localisée n'évitent pas non plus les récurrences qui surviennent en périphérie des zones traitées.

En cas d'échec de ces traitements ou dans les formes systémiques, on peut proposer une corticothérapie par voie générale ou une chimiothérapie (étoposide, méthotrexate...). Des thérapies ciblées (anti-BRAF) sont en cours d'expérimentation dans ces pathologies histiocytaires.

La tumeur ou condylome géant de Buschke-Lowenstein

Il s'agit d'une tumeur verruqueuse (fig. 8), exophytique, lentement extensive, souvent récidivante, sans métastases à distance en l'absence de survenue d'un carcinome épidermoïde invasif secondaire. Elle peut se développer sur la vulve, le pénis, le scrotum et la région périnéale, et peut s'étendre au vagin, au rectum et à la vessie. Histologiquement, il n'y a pas d'atypie cytonucléaire et son architecture est celle d'une hyperplasie épithéliale régulière avec, parfois, présence de koilocytes. Ces lésions sont caractérisées, au plan évolutif, par une



Fig. 8 : Tumeur de Buschke-Lowenstein débutante (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

“malignité locale”, avec destruction progressive des tissus sous-jacents et récurrences fréquentes.

La présence d'adénopathies inguinales est souvent le signe d'une surinfection. Une transformation en un carcinome épidermoïde (CE) invasif survient généralement tardivement, après plusieurs années d'évolution, et on peut alors observer une évolution métastatique ganglionnaire et viscérale. Le rôle des HPV dans la pathogénie de cette tumeur est probable mais ces virus ne sont pas constamment trouvés au sein de ces lésions. De plus, les HPV observés sont souvent de type non oncogène (HPV 6-11...).

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale, qui doit être large et qui est volontiers itérative du fait des récurrences très fréquentes. Dans les formes inopérables, un traitement par interféron α et rétinoïdes oraux peut être proposé. En cas de transformation en CE invasif, une chimiothérapie de type 5 FU-cisplatine sera discutée, toujours en cas d'inopérabilité.

■ La maladie de Paget (MP)

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est plus rare que la localisation mammaire (10 % des MP). La localisation vulvaire est la plus fréquente (**fig. 9**). Alors que la maladie de Paget mammaire est presque constamment associée à un carcinome sous-jacent, cette association est beaucoup moins fréquente au cours



Fig. 9 : Maladie de Paget chez une femme de 70 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

des MPEM. Selon les séries, cette association est observée dans environ 2 à 20 % des cas [11]. Il s'agit d'un adénocarcinome qu'il est parfois difficile de différencier d'une extension annexielle invasive de la MPEM sus-jacente : certains auteurs parlent alors de MPEM invasive et une évolution métastatique est à craindre.

Les MPEM peuvent aussi s'associer à un adénocarcinome viscéral à distance avec un pourcentage qui varie selon les études de 9 à 30 %. Cependant, pour certains auteurs, il s'agirait d'un effet de l'âge [11], la moyenne d'âge des patients atteints d'une MPEM étant de 65 ans. La découverte de ces cancers peut précéder, succéder ou être concomitante au diagnostic de MPEM. Cette association est surtout fréquente pour les localisations de la marge anale (20 % des cas).

Cliniquement, la MPEM se présente sous forme d'une ou plusieurs plages volontiers prurigineuses, érythémateuses, squameuses sur le versant cutané et plutôt suintantes sur les muqueuses et demi-muqueuses, et d'extension progressive et centrifuge. L'apparition de nodules ou de zones infiltrées doit

faire craindre une évolution invasive et impose une biopsie. Le diagnostic repose sur l'examen histologique.

1. Bilan d'extension

>>> Pour les MPEM isolées, il n'y a pas de bilan locorégional particulier à envisager d'emblée. En revanche, dans tous les cas, il est nécessaire de rechercher un adénocarcinome à distance associé dont la localisation dépend du site de la MPEM : mammographie et bilan uro-génital pour les MPEM vulvaires, examen uro-génital (prostate et vessie) pour les MPEM génitales chez l'homme (**fig. 10**



Fig. 10 : Maladie de Paget du scrotum chez un homme de 71 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).



Fig. 11 : Maladie de Paget périanale chez un homme de 72 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

Cancérologie

et 11), rectoscopie, voire recto-colonoscopie pour les MPEM périanales. Ce bilan sera complété par un dosage des marqueurs spécifiques (ACE, Ca 19-9, Ca 15-3, Ca 125, PSA...). La place du PET scan est à préciser.

>>> Lorsque le diagnostic de MPEM invasive ou associée à un adénocarcinome sous-jacent est évoqué cliniquement et confirmé histologiquement, un bilan d'extension métastatique est nécessaire : échographie des aires ganglionnaires de drainage, scanner thoraco-abdomino-pelvien, PET scan et IRM des parties molles si la zone invasive ou l'adénocarcinome sous-jacent semblent étendus en profondeur.

2. Le traitement de référence de toute MPEM repose sur l'exérèse chirurgicale

Seule l'étude histologique de toute la surface lésionnelle permet en effet d'éliminer une zone invasive, nécessitant un traitement approprié. Ce traitement chirurgical est facilité par les nouvelles techniques de chirurgie plastique et d'anesthésie qui permettent de limiter



Fig. 12: Maladie de Paget: aspect après exérèse chirurgicale chez une femme de 69 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

les séquelles postopératoires et sont adaptées à des patients fragiles et âgés. Cette exérèse doit passer en profondeur sous les annexes pilo-sébacées et sudorales, mais il n'y a pas de consensus sur les marges latérales (fig. 12). Les limites cliniques des lésions de MPEM ne correspondent pas aux limites histologiques qui vont bien au-delà.

Par ailleurs, ces lésions évoluent en "saut de puce" à partir de foyers mal délimités. Si le risque de récurrence locale est évalué à 50-70 % des cas lorsque les marges sont positives [11], il est de 17 à 38 % quand elles sont négatives [11]. L'application, en préopératoire, d'une substance photosensibilisante et fluorescente, préférentiellement absorbée par les tissus tumoraux, peut permettre de mieux visualiser les limites des lésions. Mais l'utilisation de la technique de Mohs ne met pas non plus à l'abri de récurrences (11,4 à 27 %) [12].

En pratique, si certains auteurs anglosaxons proposent encore une marge latérale de 2 cm, une exérèse initiale avec une marge de 1 cm environ mais sans geste mutilant est actuellement le plus souvent proposée [11]. Lorsque l'examen de la pièce opératoire a permis d'éliminer une MPEM invasive, mais que les limites d'exérèse latérales sont positives, on a tendance à proposer actuellement une simple surveillance clinique régulière [11]. Un traitement des récurrences sera secondairement proposé soit par exérèse itérative (généralement possible sous anesthésie locale), soit par un traitement alternatif qui sera d'autant plus efficace que les lésions seront de petite taille.

Le traitement de la maladie de Paget extra-mammaire invasive ou associée à un carcinome sous-jacent repose sur une exérèse chirurgicale large et complète (2 cm de marge), associée à un curage des aires ganglionnaires de drainage. Une radiothérapie complémentaire ganglionnaire sera proposée en présence de métastases ganglionnaires.

3. Traitements alternatifs

● La radiothérapie

Ce traitement ne permet pas une analyse histologique à la recherche d'une invasion associée et ne suffit pas, en l'absence de traitement chirurgical préalable, à traiter une MPEM invasive ou associée à un adénocarcinome sous-jacent. Par ailleurs, la radiothérapie n'évite pas non plus les récurrences, qui surviennent peut-être plus tardivement (3 à 5 ans), expliquant les bons résultats obtenus dans les quelques cas publiés sans recul évolutif. Enfin, les lésions de radiodermites sont fréquentes au niveau des organes génitaux externes. Ce traitement peut donc être proposé à titre palliatif si les lésions sont douloureuses et que l'espérance de vie est inférieure à 5 ans [13].

● Autres traitements alternatifs

>>> Le laser CO₂ comme la phototherapie dynamique ne permettent pas d'atteindre en profondeur l'ensemble des annexes pilo-sébacées, ce qui est à l'origine de récurrences très fréquentes qui surviennent, dans notre expérience, après 12 à 18 mois de recul [14]. Ils ne permettent pas non plus de déceler une zone invasive.

>>> L'imiquimod à 5 % a montré une certaine efficacité, mais celle-ci est inconstante, le rythme d'application n'est pas consensuel et il ne permet pas non plus de déceler une zone invasive. Enfin, les effets secondaires locaux (irritation ++) sont mal supportés par ces patients âgés.

Ces traitements sont intéressants pour traiter les récurrences de petite taille [15]. L'expression de l'oncogène HER2 observée dans quelques cas de MPEM vulvaires pourrait ouvrir la voie sur une thérapie ciblée dans les formes très étendues ou métastatiques.

>>> Enfin, une abstention thérapeutique peut aussi être proposée quand l'espé-

rance de vie est inférieure à 3-5 ans et que les lésions sont peu douloureuses.

4. Le pronostic des MPEM dépend de leur caractère invasif ou du carcinome associé (sous-jacent ou à distance)

>>> Pour les MPEM non invasives et isolées, le pronostic est bon malgré la fréquence des récurrences. Du fait de l'allongement de la durée de vie des patients, et en l'absence de prise en charge, ces récurrences vont réaliser de larges plages érythémateuses, prurigineuses, suintantes et douloureuses, continuellement extensives (fig. 13) et malheureusement peu sensibles aux différents traitements antalgiques. Par ailleurs, elles peuvent secondairement se compliquer d'une évolution invasive. Une surveillance clinique biannuelle les trois premières années (période au cours de laquelle le taux de récurrence est le plus important), puis annuelle pendant toute la vie des patients (récidive tardive possible) est nécessaire. Cette surveillance régulière permet de reconnaître une récurrence alors qu'elle est encore de petite taille et accessible à un traitement alternatif. Parallèlement, une surveillance biolo-

gique (dosage des marqueurs tumoraux) et radiologique recherchera l'apparition d'un adénocarcinome à distance associé, selon le rythme propre à chaque type de cancer.

>>> Le pronostic des MPEM invasives ou associées à un adénocarcinome sous-jacent est beaucoup plus sévère du fait du risque métastatique. Une surveillance radiologique complémentaire est donc nécessaire (échographie ganglionnaire, scanner thoraco-abdominal ou PET scan selon le stade du carcinome).

■ Autres tumeurs malignes

L'ensemble de la région ano-génitale peut être le siège de tous les types de sarcomes des tissus mous (tumeur de Darier-Ferrand, liposarcomes...) et de lymphomes (primitif ou secondaire). Sur le versant cutané, on peut aussi observer les différents types de carcinomes cutanés (carcinomes basocellulaires, carcinomes développés aux dépens des annexes pilo-sébacées et sudorales...).

BIBLIOGRAPHIE

- VILMER C, CAVELIER-BALLOY B, NOGUES C *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1998;19:25-31.
- RENAUD VILMER C, CAVELIER BALLOY B, VEROLA O *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
- MORTON CA, BIRNIE AJ, EEDY DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*, 2014;170:245-260.
- GOORNEY BP, POLORI R. A case of bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *Int J STD AIDS*, 2004;15:833-835.
- RENAUD-VILMER C, CAVELIER BALLOY B, PORCHER R *et al.* Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*, 2004;140:709-712.
- VYAS R, THOMPSON CL, ZARGAR H *et al.* Epidemiology of genitourinary melanoma in the United States: 1992 through 2012. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:144-150.
- PAPES D, ALTARAC S, ARSLANI N *et al.* Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology*, 2014;83:6-11.
- LOTEM M, ANTEBY S, PERETZ T *et al.* Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol*, 2003;88:45-50.
- RAGNARSSON-OLDING BK, NILSSON PJ, OLDING LB *et al.* Primary ano-rectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. *Acta Oncol*, 2009;48:125-131.
- EL-SAFADI S, DREYER T, OEHMKE F *et al.* Management of adult primary vulvar Langerhans cell histiocytosis: review of the literature and a case history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012;163:123-128.
- MOLINIE V, PANIEL BJ, LESSANA-LEIBOWITZ M *et al.* Maladie de Paget vulvaire: 36 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 1993;120:522-527.
- BAE JM, CHOI YY, KIM H *et al.* Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:632-637.
- TOLLA M, TSOUKALAS N, SOFOUDIS C *et al.* Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? *BMC Cancer*, 2016;16:563.
- NARDELLI AA, STAFINSKI T, MENON D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review. *BMC Dermatol*, 2011;11:13.
- MACHIDA H, MOEINI A, ROMAN LD *et al.* Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature. *Gynecol Oncol*, 2015;139:165-171.

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



Fig. 13: Maladie de Paget d'évolution chronique chez une femme de 81 ans (coll. Dr C. Renaud-Vilmer).

RECOMMANDÉ EN 1^{ÈRE} INTENTION



Lévonorgestrel 100 µg
Éthinylestradiol 20 µg

Depuis 2010, vous avez fait confiance à
Leeloo® Gé pour plusieurs millions de femmes*

CONTRACEPTION ORALE

La décision de prescrire Leeloo® 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 Leeloo en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thrombo-embolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP Leeloo®). Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 100 350, en écrivant à infomed.fr@theramex.com, ou sur le site www.ansm.sante.fr. LEEL 19 09 01 - Visa n°19/10/66819566/PM/001.

*Source données marché de la contraception Xponent août 2019.

