

# réalités

n° 203

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**COVID-19 et grossesse**

**Syndrome des ovaires polykystiques et hyperprolactinémie :  
mythe ou réalité ?**

**Prise en charge des cancers du sein hormonodépendants**

**Prise en charge de l'infertilité des déficits gonadotropes**

**Dépistage du cancer de l'ovaire chez la femme  
ménopausée à bas risque**

**Les signatures génomiques dans les cancers du sein**





# ZYTOLIA®

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES  
(SOPK)

## Myo-inositol 4g

Vitamines B9 400 µg

et D3 5 µg

Chrome 25 µg,

Zinc 10 mg

Zytolia® est une DADFMS\* spécifiquement formulée pour les besoins nutritionnels des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Le SOPK touche 15 à 25%<sup>(1)</sup> des femmes en âge de procréer.

\* denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

1. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. Am J Med. 2014;127(10):912-919. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.017.

Le produit ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Le produit ne doit pas être administré par voie parentérale. Le produit doit être utilisé sous contrôle médical. Réservé à l'adulte.

Pour une information complète, se reporter à la monographie du dictionnaire VIDAL.

Laboratoire CCD  
48, rue des Petites Écuries - 75010 PARIS  
01 44 94 14 95 - [www.laboratoire-ccd.fr](http://www.laboratoire-ccd.fr)  
[infomed@ccdlab.com](mailto:infomed@ccdlab.com)



CCD



LE LABORATOIRE  
DE LA FEMME

## 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 : 2<sup>e</sup> trimestre 2020

## Sommaire

Juin 2020

Cahier 1

n° 203



## OBSTÉTRIQUE

- 5** COVID-19 et grossesse  
C. Borie

## GYNÉCOLOGIE

- 9** Syndrome des ovaires  
polykystiques et  
hyperprolactinémie: mythe  
ou réalité?  
G. Dray

## MÉNOPAUSE

- 12** Place du dépistage du cancer  
de l'ovaire chez la femme  
ménopausée à bas risque  
A. Gosset

## FERTILITÉ

- 16** Prise en charge de l'infertilité  
des déficits gonadotropes  
chez la femme  
H. Bry-Gauillard

## CANCÉROLOGIE

- 21** Prise en charge des cancers  
du sein hormonodépendants  
N. Lotersztajn, C. Dreyer,  
R. Afriat, G. Dietrich, L. Bazire,  
A. De La Rochefordière,  
Mr. El Bejjani, S. Béranger,  
A. De Keratem, S. Alran

## GÉNÉTIQUE

- 27** Les signatures génomiques  
dans les cancers du sein  
G. Douchet

Un cahier 2 *Acné et contraception orale*  
est routé avec le numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 11.

Image de couverture:  
photomontage réalisé à partir de  
© Syda Productions@shutterstock.com  
et © MIA Studio@shutterstock.com

## Erratum :

Dans le numéro de mars, une erreur s'est glissée dans l'article de M. Pierobon (p. 11).  
Il fallait lire en effet: "Le recours aux produits naturels est observé car, en pharmacopée classique,  
les vitamines doivent être **phosphorylées** pour être actives."

# FAITES CONFIANCE AUX TAMPONS TAMPAX

Présent auprès des femmes depuis plus de 80 ans, Tampax innove continuellement pour fournir des produits performants et sûrs. Vos patientes se posent des questions sur la qualité des produits d'hygiène féminine ? Chez Tampax, nous vous aidons à répondre à leurs interrogations.

## NOS TAMPONS TAMPAX SONT-ILS SÛRS D'UTILISATION ?

Les tampons peuvent être utilisés en toute sécurité. Chaque composant est évalué avant d'entrer dans la composition de nos tampons : plus de 1,000 tests de qualité sont menés sur les matières premières. Nous partageons nos évaluations de sécurité avec les scientifiques, les professionnels de santé et les autorités de santé. Des organismes indépendants opèrent plus de 10,000 tests par an sur nos tampons et leurs composants, attestant de leur sécurité.

### Qu'est ce que le syndrome du choc toxique ?

Le SCT, ou syndrome de choc toxique, est une infection rare mais grave. Le SCT est causé par la bactérie *Staphylococcus aureus* – et non par les tampons. L'ensemble des dispositifs intra-utérins – tampons, coupes menstruelles, etc – sont associés à un faible risque de SCT. Les symptômes sont forte fièvre soudaine, étourdissements, vomissements, diarrhée, éruption cutanée ressemblant à un coup de soleil, douleurs musculaires, évanouissement... Dans ce cas, il faut tout de suite retirer le tampon et contacter un médecin.

### Comment minimiser le risque de SCT?

Nous nous engageons à informer les femmes sur le SCT, ses signes et ses symptômes. Pour minimiser le risque de SCT, nous recommandons de choisir la capacité d'absorption la plus faible adaptée au flux menstruel et de changer de tampon toutes les quatre à huit heures, en prenant soin de bien se laver les mains à chaque fois.



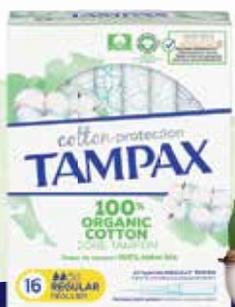
### Peut-on utiliser un tampon pendant la nuit ?

On peut mettre un nouveau tampon juste avant de se coucher et le remplacer une fois qu'on se réveille. Si on dort plus de 8 heures, il est recommandé d'utiliser une serviette hygiénique.



### Qu'est ce que la certification Oeko-Tex ?

Oeko-Tex est un organisme indépendant de certification des produits textiles. Le label Standard 100 est l'un des plus rigoureux, il atteste que le produit ne contient aucune substances nocives testées. L'ensemble des tampons Tampax sont testés et certifiés par Oeko-Tex Standard 100.



cotton protection  
**TAMPAX**

- Cœur 100% coton biologique
- Applicateur en plastique végétal
- Emballage en carton recyclé
- Sans parfum et sans colorant
- Sans blanchiment au chlore

# TAMPAX

## Obstétrique

# COVID-19 et grossesse

**RÉSUMÉ :** La maladie COVID-19 a été classée comme pandémie par l'OMS en mars 2020 et soulève des questions médicales mais aussi sociétales inédites. Le manque de connaissance du virus et de ses conséquences, particulièrement au cours de la grossesse, nous oblige à adapter nos pratiques au bon sens et aux données scientifiques qui parviennent progressivement.



**C. BORIE**  
Service de Gynécologie-Obstétrique,  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La maladie COVID-19 est une infection due au coronavirus SARS-CoV-2. Après l'apparition des premiers cas dans la région de Wuhan en Chine en décembre 2019, le nombre de patients infectés a rapidement augmenté. La maladie a été classée comme pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en mars 2020, elle est à l'origine d'une crise sanitaire mondiale sans précédent.

En France, le nombre de cas a augmenté de façon exponentielle durant tout le mois de mars pour atteindre son pic début avril. Le nombre de nouveaux cas a ensuite décliné du fait du confinement imposé le 18 mars 2020, cette mesure ayant permis de faire passer le taux de reproduction du virus de 3,3 à 0,5, ce qui avait également été observé en Chine.

Les données concernant l'infection COVID-19 pendant la grossesse sont limitées. Les publications disponibles sont souvent issues de cohortes rétrospectives chinoises portant sur un petit nombre de patientes et ont une validité externe modérée. La méconnaissance du virus et de ses conséquences, en particulier chez la femme enceinte, a conduit à devoir s'adapter et à revoir en permanence les procédures de prise en charge des patientes, ce qui est un défi inédit en médecine et plus généralement dans notre société.

### Données virologiques

SARS-CoV-2 est un virus à ARN appartenant à la famille des coronavirus, tout comme le SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) et le MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*). L'infection est principalement propagée par des gouttelettes de salive lors des efforts de toux, lors des éternuements et par contact du visage avec des mains souillées. L'incubation est en moyenne de 5 jours (2 à 14 jours). Le taux de reproduction (R0) du virus est environ de 3,3 en l'absence de mesure de précaution, c'est-à-dire qu'un malade infecte en moyenne 3,3 autres personnes.

Les symptômes sont variables et aspécifiques, ils peuvent être les suivants : fièvre, syndrome grippal, toux, asthénie, myalgies, difficultés respiratoires de sévérité variable et faisant la gravité de la maladie, anosmie, agueusie, signes digestifs... Les formes cliniques sont extrêmement variables, allant d'un tableau asymptomatique (dans 15 à 35 % des cas) à un tableau sévère d'insuffisance respiratoire aiguë pouvant nécessiter une hospitalisation en réanimation, le décubitus ventral, le recours à l'ECMO et pouvant conduire au décès du patient.

L'excrétion virale semble maximale au début de l'infection et le virus est retrouvé dans les sécrétions bronchiques,

## Obstétrique

les selles, assez peu dans les urines, et la virémie est inconstante. Il semble cependant que les patients virémiques aient le plus souvent des formes symptomatiques.

Les anticorps sont détectables au plus tôt 5 jours après le début des symptômes, mais le plus souvent vers J10. Les IgM apparaissent environ 10 jours après le début des symptômes et persistent environ 6 semaines en moyenne. Les IgG apparaissent également vers J10 et persistent pour une durée inconnue. Il est probable que ces anticorps soient neutralisants et confèrent une immunité, sans qu'on puisse l'affirmer actuellement et sans que l'on sache si cela concerne tous les patients. L'évolution de la positivité des tests est présentée sur la **figure 1**.

### COVID-19 et grossesse

Les symptômes conduisant au diagnostic chez la femme enceinte ne sont pas différents de ceux de la population générale, même si la fièvre semble moins fréquente pendant la grossesse. La susceptibilité des femmes enceintes aux infections ainsi que l'expérience des précédentes épidémies de corona-

virus ont fait craindre la survenue de complications maternelles, obstétricales et fœtales.

Les premières données, issues de cohortes chinoises rétrospectives portant sur un petit nombre de patientes, ont été plutôt rassurantes quant aux risques maternels, suggérant que la grossesse n'était pas un facteur aggravant de la maladie. Elles ont aussi suggéré que la transmission verticale de la mère à l'enfant était peu probable [2, 3]. Cependant, des publications plus récentes chinoises ou américaines rapportent des taux plus élevés de formes sévères ou critiques et tout particulièrement chez les femmes ayant des facteurs de risque reconnus en cas de COVID-19 : obésité, diabète, âge avancé [4-6]. Des données françaises non encore publiées rapportent des taux élevés de formes sévères particulièrement chez les femmes à risque et retrouvent également une association entre formes sévères et hypertension artérielle (HTA) gravidique ou prééclampsie. Les données proviennent majoritairement des centres spécialisés ayant reçu les patientes les plus sévères, ce qui sur-estime de fait les risques observés.

Dans ces mêmes études, des taux élevés de prématurité ont été rapportés [7, 8]. Il s'agit majoritairement d'une prématurité provoquée, liée à l'état maternel général. La plupart des équipes ont en effet réalisé des césariennes devant un état respiratoire maternel précaire, lorsque la viabilité fœtale était atteinte. De ce fait, les taux de césariennes de ces études sont élevés, pouvant aller jusqu'à 93 % [4].

Concernant la transmission verticale de la mère à l'enfant, les données sont plutôt rassurantes. Certains ont évoqué la possibilité d'une transmission *in utero* devant la présence d'IgM dans le sang de cordon chez 3 enfants : tous ont eu une PCR nasopharyngée négative [9]. Sachant la possibilité de réaction croisée, la prudence s'impose quant aux conclusions. Concernant les nouveau-nés ayant une PCR positive dans les quelques heures ou jours suivant la naissance, les données sont à nouveau peu nombreuses (3 enfants chez 33 patientes), cependant l'état clinique des enfants était rapidement rassurant et les PCR se négativaient [10] en quelques jours. Ces données sont bien sûr à interpréter avec prudence et de nombreuses études en cours, notamment en France, vont sans doute permettre de conclure.

La plupart des données sont issues de patientes infectées au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Les données sont peu nombreuses sur les infections plus précoces, des fausses couches spontanées et tardives ont été rapportées sans que l'on puisse conclure formellement sur l'imputabilité du virus.

### Conduite à tenir pendant la grossesse

Un tableau clinique évocateur doit conduire à la réalisation d'une PCR-RT par écouvillonnage nasopharyngé. La sensibilité est autour de 70 à 90 % (selon la technique de prélèvement et le type de test utilisé).

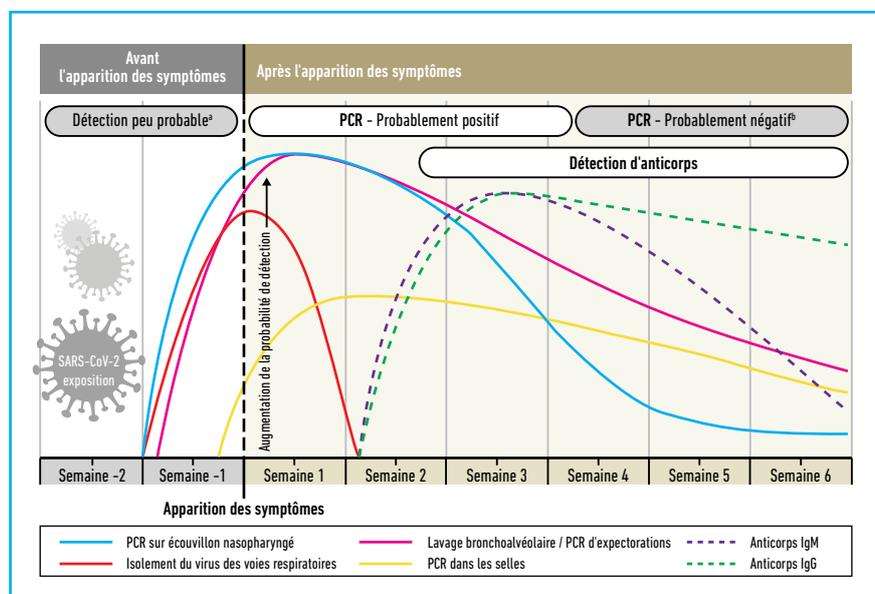


Fig. 1 : Évolution de la positivité des tests pour le SARS-CoV-2 (d'après [1]).

Il convient ensuite d'évaluer la gravité du tableau. La prise en charge doit être multidisciplinaire (obstétricien, anesthésiste, infectiologue, pédiatre) et doit permettre de décider du lieu de prise en charge le plus approprié. Si la patiente rentre à domicile, les mesures d'hygiène la concernant ainsi que son entourage doivent être soigneusement expliquées. Une surveillance à distance est importante en informant la patiente des signes nécessitant une nouvelle consultation. Il convient aussi d'expliquer la possibilité d'une aggravation du tableau, souvent entre J7 et J10 après les premiers signes cliniques.

Les examens complémentaires montrent souvent une élévation des protéines de l'inflammation, une lymphopénie, une thrombopénie. Un bilan d'hémostase doit systématiquement être fait. Le scanner thoracique ne semble pas nécessaire pour le diagnostic mais peut aider à évaluer le pronostic et le lieu de prise en charge adapté.

Différents traitements ont été prescrits au cours de la COVID-19 et sont pour la plupart encore en cours d'évaluation. Les principales classes médicamenteuses utilisées (chloroquine, azithromycine, antiviraux type lopinavir/ritonavir) ne sont pas contre-indiquées pendant la grossesse puisque largement utilisées et ne présentant pas d'effet tératogène notable. Leur efficacité reste cependant à démontrer. La prise en charge obstétricale prendra en compte l'état clinique maternel, fœtal et le terme. Les conséquences de la corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtale chez la femme enceinte n'ont pas été spécifiquement évaluées, cependant les bénéfices semblent supérieurs aux risques, particulièrement si une naissance est programmée avant 32 semaines d'aménorrhée (SA).

Le mode d'accouchement ne devrait pas être modifié par l'infection COVID-19, autorisant un accouchement par voie basse. Cependant, c'est bien sûr l'état

maternel qui prime et la césarienne en urgence est parfois nécessaire. Une analgésie péridurale devrait être favorisée afin de diminuer le risque d'anesthésie générale. En effet, l'intubation en urgence qui l'accompagne est potentiellement délétère pour la patiente et le personnel soignant.

Des mesures d'isolement sont impérativement mises en place lors de l'accouchement (masques, lunettes, charlottes, surblouses, gants, surchaussures) afin de réduire au maximum le risque de contamination du personnel soignant et des autres patientes. Il est important de réussir les suites de couches en encadrant les patientes, notamment sur le plan psychologique car l'infection, les mesures d'hygiène et le contexte général sont anxigènes. De plus, la limitation des visites est parfois mal vécue par les patientes.

Compte tenu du risque thromboembolique accru démontré en cas d'infection COVID-19, le Club anesthésie réanimation en obstétrique (CARO) et

## POINTS FORTS

- L'infection COVID-19 chez la femme enceinte peut être sévère, notamment en cas de facteur de risque associé (obésité, diabète, âge avancé, HTA gravidique, prééclampsie).
- La transmission verticale de la mère à l'enfant ne semble pas fréquente.
- L'infection est plus souvent à l'origine d'une prématurité provoquée, d'un taux de césariennes élevé.
- Les modalités d'accouchement ne devraient pas être modifiées en cas de bonne tolérance maternelle.
- L'augmentation du risque de thrombose impose la recherche de facteurs de risque et la prescription d'une anticoagulation adaptée au cours de la grossesse et en post-partum.
- L'allaitement maternel est possible.
- Les mesures de prévention primaire chez la femme enceinte et son entourage s'appliquent particulièrement.

le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ont rédigé des recommandations concernant l'anticoagulation au cours de la grossesse et en post-partum [11]. La recherche de facteurs de risque de thrombose est fondamentale afin d'adapter cette anticoagulation.

Le passage du virus dans le lait maternel semble quasi nul et aucun cas de transmission à l'enfant n'a été documenté par ce biais, l'allaitement maternel est donc autorisé [12].

La Société française de néonatalogie a recommandé le maintien de l'enfant auprès de sa mère en suites de couches dans la mesure du possible, avec mesures barrières et berceau placé à 2 m de la patiente la nuit [13].

### ■ Discussion

De nombreuses questions persistent quant à la prise en charge des patientes enceintes, dont certaines seront résolues

## I Obstétrique

grâce aux multiples études actuellement en cours. Ces études devraient permettre de mieux identifier les modes de transmission, les facteurs prédictifs de gravité, l'éventuel risque de transmission de la mère à l'enfant.

Si le confinement a permis de juguler la 1<sup>re</sup> "vague" de COVID-19, il est à l'heure actuelle très difficile de prévoir l'évolution du nombre de cas à venir. La séro-prévalence en France est estimée à 5-6 % avec de fortes disparités selon les régions (10 à 15 % dans les régions de forte incidence, < 2 % dans les régions de faible incidence). Les politiques de dépistage sérologique en population posent encore question car les tests ont des spécificités et sensibilités variables. De plus, il n'est pas certain que les anticorps détectés soient neutralisants et confèrent une immunité et, si tel était le cas, la durée de cette immunité est inconnue.

De nombreux essais concernant la vaccination sont actuellement en cours mais ne sont qu'en phase I, rendant improbable l'accès rapide et généralisé de celle-ci.

Les mesures de prévention primaire contre la transmission du virus, telles que le port du masque, la distanciation

sociale et le lavage des mains s'appliquent encore plus particulièrement aux femmes enceintes et à leur entourage.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SETHURAMAN N, JEREMIAH SS, RYO A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020; doi:10.1001/jama.2020.8259.
2. CHEN H, GUO J, WANG C *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020;395:809-815.
3. YUN N, LI W, KANG Q *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:559-564.
4. GUAN WJ, NI ZY, HU Y *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020;382:1708-1720.
5. GUAN WJ, LIANG WH, ZHAO Y *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*, 2020;55:2000547.
6. RICHARDSON S, HIRSCH JS, NARASIMHAN M *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 2020;323:2052-2059.
7. CHEN L, LI Q, ZHENG D *et al.* Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*, 2020;NEJMc2009226.
8. YAN J, GUO J, FAN C *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 2020;S0002-9378(20)30462-2.
9. CHEN H, GUO J, WANG C *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020;395:809-815.
10. ZENG L, XIA S, YUAN W *et al.* Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 2020;e200878.
11. [www.cngof.fr/actualites/707-covid-19-femme-enceinte](http://www.cngof.fr/actualites/707-covid-19-femme-enceinte)
12. CHEN H, GUO J, WANG C *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020;395:809-815.
13. [www.societe-francaise-neonatalogie.fr/post/covid19](http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/post/covid19)

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

### Sawis Gé : du nouveau dans le traitement de l'endométriose

Gedeon Richter France annonce la mise à disposition de Sawis Gé (diénogest 2 mg) comprimé, 1<sup>er</sup> diénogest remboursé et traitement de 2<sup>e</sup> intention de l'endométriose douloureuse après la contraception par estroprogestatifs ou le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg.

Sawis Gé a fait l'objet d'un programme de développement spécifique qui a confirmé son intérêt thérapeutique par l'obtention d'une AMM dans l'indication exclusive du traitement de l'endométriose. Dans le cadre d'études d'efficacité et de tolérance de phase III, le diénogest a démontré des bénéfices sur les symptômes de l'endométriose *versus* placebo et une action comparable à celle d'un agoniste GnRh sans nécessité d'associer une hormonothérapie substitutive.

Le diénogest réduit de 50 % ou plus les douleurs pelviennes associées à l'endométriose chez plus d'un tiers des patientes après 3 mois de traitement avec la simplicité d'une prise unique quotidienne en continu.

Sawis Gé est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale, dans le respect de ses indications.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Gedeon Richter France.

## Gynécologie

# Syndrome des ovaires polykystiques et hyperprolactinémie : mythe ou réalité ?

**RÉSUMÉ :** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'hyperprolactinémie présentent une symptomatologie proche, notamment dans le cadre d'une éventuelle infertilité (anovulation, dysovulation). Ces deux pathologies ont parfois conduit à des erreurs diagnostiques ou amalgames. Cependant, lorsque nous faisons la revue de la littérature de ces deux pathologies endocriniennes, elles ne semblent pas franchement liées.



**G. DRAY**

Service de Procréation médicalement assistée, Maternité des Bluets, PARIS.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est souvent décrit comme un facteur favorisant l'hyperprolactinémie. Ces deux pathologies sont-elles vraiment liées, notamment dans l'infertilité ? Si oui, quelle serait la physiopathologie éventuelle ?

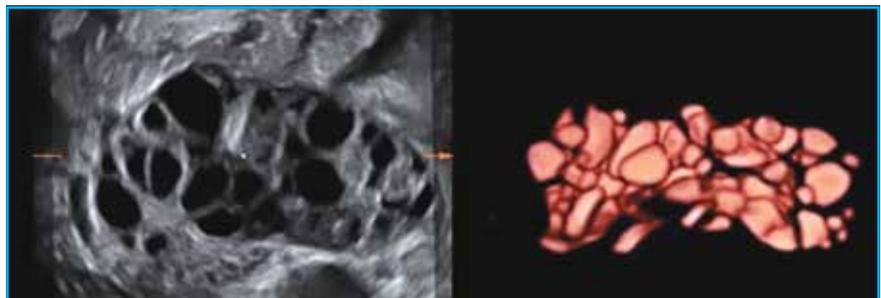
### Rappels

>>> Le syndrome des ovaires polykystiques (fig. 1) est fréquemment rencontré dans la pratique, représentant 5 à 10 % de la population générale. Il peut être responsable d'une infertilité d'origine ovulatoire mais aussi d'un syndrome métabolique. Le diagnostic étant difficile, le consensus de Rotterdam (2003) a défini plusieurs critères à retenir :  
– oligo- ou anovulation ;

- hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- aspect échographique des ovaires ;
- plus de 12 follicules de 2 à 9 mm ;
- et/ou volumes ovariens > 10 mL.

Seuls deux critères suffisent à poser le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques.

>>> L'hyperprolactinémie est également responsable de troubles du cycle (spanioménorrhée, aménorrhée), d'infertilité de type anovulatoire mais aussi de galactorrhée. Le diagnostic repose sur le dosage de la prolactine, le plus souvent > 20 ng/mL, reconstrôlé à deux reprises après 20 minutes de repos. Le dosage par radio-immunologie de la prolactine est très sensible, pouvant induire en erreur le praticien, le



**Fig. 1 :** Images d'une échographie pelvienne 2D (à gauche) et 3D (à droite) d'un syndrome des ovaires polykystiques [1].

## Gynécologie

### POINTS FORTS

- Le syndrome des ovaires polykystiques et l'hyperprolactinémie sont des causes fréquentes de dysovulation et donc d'infertilité.
- Attention aux fausses hyperprolactinémies, mesurer facilement la big-big prolactine.
- Le syndrome des ovaires polykystiques et l'hyperprolactinémie peuvent avoir les mêmes symptômes (dysovulation, infertilité) mais ne semblent pas liés pour autant.
- Une hyperprolactinémie détectée dans un bilan d'infertilité pour SOPK demande autant d'investigations que pour les autres patientes.

poussant à des investigations inutiles telles que l'IRM hypophysaire ou encore l'instauration de traitements contraignants comme les agonistes dopaminergiques. Le diagnostic différentiel est la macroprolactinémie (mesure de la big-big prolactine) qui n'a pas d'incidence clinique. D'après une étude clinique [2], 22 % des hyperprolactinémies seraient des macroprolactinémies.

Lorsque le dosage de la prolactine est compris entre 20 et 200 ng/mL, les différentes étiologies sont les suivantes : microadénome, macroadénome (fig. 2), idiopathique, physiologique (grossesse ou macroprolactine), liée au stress ou médicamenteuse. Cependant, lorsque la

valeur dépasse 200 ng/mL, le diagnostic de prolactinome est pratiquement acquis.

#### Syndrome des ovaires polykystiques et hyperprolactinémie : mythe ou réalité ?

Le syndrome des ovaires polykystiques et l'hyperprolactinémie peuvent présenter des symptômes similaires (anovulation ou dysovulation, infertilité). Plusieurs praticiens ou études suggéraient un lien étroit entre ces deux types de pathologies endocriniennes, cependant certaines études récentes ont tendance à prouver le contraire. En effet,

dans une étude [4], les taux de prolactine ont été comparés à différents moments de la journée entre 8 et 11 h du matin chez deux groupes de femmes dont l'un avait un SOPK confirmé. Les résultats montraient que les taux de prolactine semblaient plus élevés dans le groupe contrôle que chez les patientes porteuses d'un SOPK :

- taux globaux : 32 vs 16,3 % à 8 h et 8,5 vs 4,6 % à 11 h ;
- taux moyens : 22 vs 13,9 %.

Une autre série [5] a voulu comparer le taux de prolactine d'un groupe de femmes porteuses d'un SOPK à priori sans hyperprolactinémie (n = 82) avec celui d'un autre groupe présentant une insulino-résistance sans SOPK (n = 42). Seulement 16 % des patientes du groupe SOPK présentaient une hyperprolactinémie. Dans 69 % des cas, il s'agissait d'un microadénome hypophysaire, 15 % des cas étaient liés à des contraceptifs, 8 % des cas à des neuroleptiques et, enfin, 8 % à une macroprolactinémie.

Pour finir, une autre étude [6] souhaitait évaluer la valeur seuil de la prolactine chez les patientes SOPK. Un dosage a été réalisé chez les 528 patientes incluses. Seulement 11,4 % (60) des patientes présentaient un taux augmenté de prolactine. Parmi les patientes ayant eu une imagerie de type IRM cérébrale (44), 19 présentaient un adénome à prolactine, 18 avaient une IRM normale et 7 d'autres types d'anomalies neurologiques. Le taux de prolactine était plus important dans le groupe avec adénome à prolactine, avec un taux seuil moyen > 85,2 ng/mL. Cette étude concluait à la nécessité de réaliser une imagerie cérébrale aux patientes SOPK surtout lorsque le taux était > 85,2 ng/mL.

#### Conclusion

Le SOPK et l'hyperprolactinémie semblent deux entités différentes, bien que ressemblantes dans leur

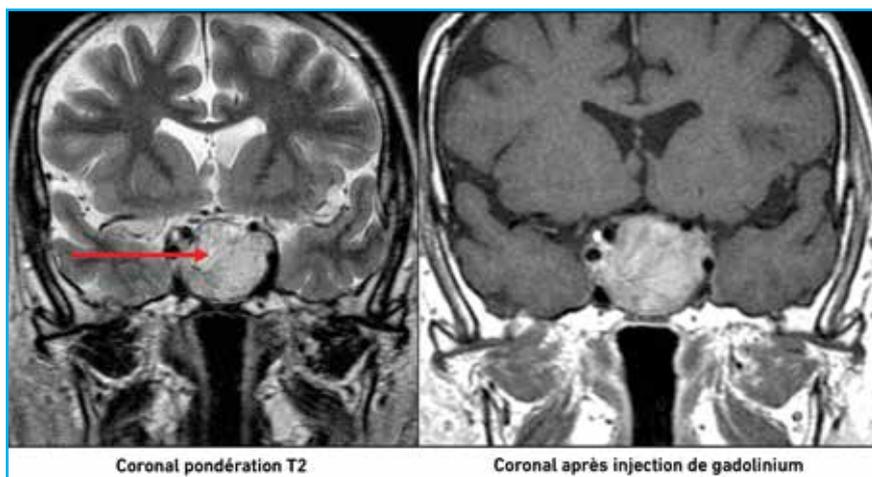


Fig. 2: Coupe IRM d'un macroadénome hypophysaire [3].



## I Ménopause

# Place du dépistage du cancer de l’ovaire chez la femme ménopausée à bas risque

**RÉSUMÉ :** Le cancer de l’ovaire est une pathologie rare mais grave. Un dépistage à un stade précoce pourrait permettre de diminuer la mortalité par cancer de l’ovaire. Les résultats des grands essais ayant évalué l’efficacité d’un dépistage organisé chez la femme à bas risque n’ont pas permis de proposer ce dépistage à grande échelle. Dans l’essai UKCTOCS, le plus récent, les résultats concernant la mortalité par cancer de l’ovaire ne sont pas significatifs, et ce malgré sa forte puissance et l’utilisation d’un algorithme de détection associant Ca 125 et échographie transvaginale.



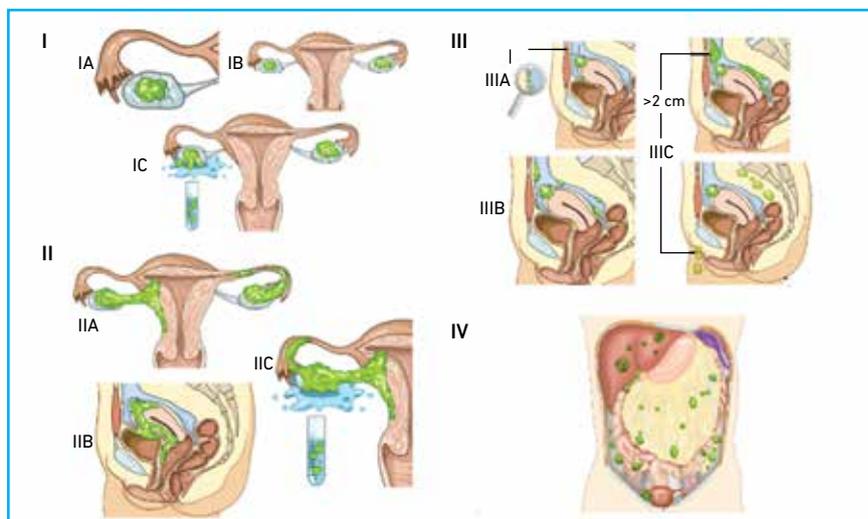
**A. GOSSET**

Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, CHU de TOULOUSE.

Le cancer de l’ovaire est une pathologie rare de la femme ménopausée avec une incidence de 7,1/100 000 femmes [1]. Malgré une amélioration de la prise en charge dans les 40 dernières années, il s’agit toujours d’une pathologie grave puisqu’il constitue la 5<sup>e</sup> cause de décès par cancer chez la femme avec 3 111 décès en 2018 en France. Ce taux de mortalité important peut être expliqué par un diagnostic souvent tardif puisque près de 2/3 des

cancers de l’ovaire sont diagnostiqués à un stade métastatique (**fig.1**). La survie à 5 ans n’est alors que de 30 % à 5 ans alors qu’elle atteint près de 90 % si le diagnostic est effectué à un stade précoce (stade I) [2].

Pour les cliniciens, la difficulté est de réaliser ce diagnostic en raison du caractère asymptomatique de la pathologie ou de la présence de symptômes aspécifiques (ballonnements abdomi-



**Fig. 1 :** Stades FIGO du cancer de l’ovaire (<https://www.imagyn.org/cancers/ovaire/formes-de-la-maladie/les-stades-figo/>)

naux, douleurs abdominales, urgenteries, métrorragies). L'enjeu serait donc de permettre à nos patientes ménopausées un dépistage précoce paraclinique de la maladie afin de diminuer la mortalité par cancer de l'ovaire. Les différents tests de dépistage ayant fait leur preuve dans le cadre de la pathologie ovarienne sont l'échographie pelvienne permettant de diagnostiquer des masses ovariennes anormales et les marqueurs biologiques. Les deux marqueurs validés par les sociétés savantes françaises sont le Ca 125, le HE4 et le score combinant ces deux dosages : ROMA [3]. Plusieurs études d'envergure ont été menées afin de déterminer le bénéfique sur la survie des patientes d'un dépistage du cancer ovarien ces dernières années que nous allons analyser ici.

## ■ Principaux essais

Un premier essai non randomisé a été réalisé par l'université de Kentucky [6]. Celui-ci avait enrôlé 25 327 femmes ayant bénéficié d'un dépistage échographique annuel, la comparaison avait été effectuée avec un groupe de femmes suivies de façon conventionnelle dans le

même centre. L'absence de randomisation n'a pas permis de conclure de façon franche sur la diminution de la mortalité du groupe dépisté malgré des résultats prometteurs.

Une étude japonaise à Shizuoka [7] a, quant à elle, randomisé 82 487 femmes mais les données sur la survie n'ont pas été publiées, probablement en raison du faible nombre de cas de cancers ovariens dans les deux groupes (dépistage annuel vs suivi habituel).

Le bras ovaire de l'étude PLCO aux États-Unis [8] est également un essai de grande ampleur randomisé. Celui-ci retrouve un effet non significatif défavorable du dépistage organisé par échographie transvaginale associé au dosage du Ca 125 annuel.

Les résultats de l'étude UKCTOCS [9] menée au Royaume-Uni par l'équipe de Jacobs étaient très attendus. Il s'agit de l'étude avec le plus gros effectif (202 546 femmes). Les résultats finaux publiés après 14 ans de suivi retrouvent un effet non significatif et modéré du dépistage. Deux modalités de dépistage différentes avaient été testées :

échographie transvaginale en première ligne ou test multimodal. Celui-ci associe une analyse des variations individuelles du biomarqueur Ca 125 (ROCA) et une échographie transvaginale en deuxième ligne.

Le bras multimodal est celui pour lequel l'effet paraît le plus important. Des analyses *post hoc* ont été réalisées en retirant les cas prévalents de cancers de l'ovaire ainsi que les cas de cancers péritonéaux primitifs. Ces résultats controversés retrouvent une diminution significative de la mortalité pour le groupe multimodal de 20 % ( $p = 0,021$ ), en particulier au-delà de 7 ans de suivi (-28 %).

Les résultats de ces principaux essais sont résumés dans le **tableau I**.

## ■ Critères de mise en place d'un dépistage organisé

Dans le cas du cancer de l'ovaire, la principale difficulté pour obtenir un test de dépistage efficace est la faible prévalence de la maladie. C'est pour cela que les caractéristiques du test, notamment sa sensibilité et sa spécificité, doivent être

Étude	Population	Intervention	Comparaison	Suivi	Résultats
UKCTOCS (2016, Royaume-Uni)	20 2546 femmes 50-74 ans Suivi 11,1 ans	> US endovaginal seul 1 x/an pendant 6 ans (n = 50 639)  > multimodal : algorithme "ROCA" : Ca 125 ± US endovaginal en fonction des résultats (n = 50 640)	> pas d'intervention (n = 101 359)	Mortalité par cancer de l'ovaire	> Groupe échographie : -11 % (314 vs 630 cas NS) HR = 0,91 [0,76-1,09] p = 0,31 Groupe multimodal : -15 % (338 vs 630 cas NS) HR = 0,89 (0,74-1,08) p = 0,23
PLCO (2011 États-Unis)	68 557 femmes 55-74 ans Suivi 12,4 ans	> US endovaginal et dosage du Ca 125 1 x/an pendant 4 ans (n = 34 253)	> pas d'intervention (n = 34 304)	Mortalité par cancer de l'ovaire	> RR = 1,18 (0,82-0,71) (212 vs 176 cas)
Shizuoka (2008, Japon)	82 487 femmes ménopausées Suivi 9,2 ans	>US endovaginal et dosage du Ca 125 1 x/an pendant 5 ans (n = 41 688)	> pas d'intervention (n = 40 799)	Mortalité par cancer de l'ovaire	Pas de données sur la mortalité par cancer de l'ovaire : 27 vs 32 cas
Kentucky (2000, États-Unis)	25 327 femmes ménopausées+ > 25 ans à haut risque	> US endovaginal seul 1 x/an	0	Efficacité du dépistage par échographie	> survie à 5 ans chez les femmes avec cancer du sein 74,8% groupe dépistage vs 53,7% traité dans le même centre

**Tableau I :** Principaux essais concernant le dépistage du cancer de l'ovaire.

# Ménopause

## Les 10 critères de l’OMS pour la mise en place d’un dépistage organisé

1. Problème majeur de santé publique
2. Histoire naturelle de la maladie connue
3. Diagnostic précoce possible
4. Traitement efficace disponible
5. Test sensible, spécifique, forte VPP
6. Test acceptable
7. Moyens accessibles
8. Rythme des tests déterminés
9. Risques acceptables
10. Coût économique compensé par des avantages attendus

**Tableau II :** Critères de mise en place d’un dépistage organisé selon l’OMS. VPP : valeur prédictive positive.

maximales afin de diminuer le nombre de faux positifs et ainsi augmenter la valeur prédictive positive. L’OMS a également défini les autres critères permettant de proposer la mise en place d’un test de dépistage : le test de dépistage doit notamment être acceptable pour la population et acceptable en termes de coût économique. De plus, l’histoire de la maladie doit permettre un diagnostic précoce afin d’en améliorer le pronostic (**tableau II**).

### Histoire naturelle de la maladie

La classification des différents types de cancers de l’ovaire a évolué depuis ces dernières années. Il existe maintenant une vision biomoléculaire avec des types histologiques dont l’évolution, le pronostic et la réponse aux traitements cytotoxiques vont s’opposer (**tableau III**) [4]. C’est pourquoi la stratégie de diagnostic et de prise en charge va différer en fonction du type. En effet, il n’existe pas de continuum entre ces tumeurs indolentes de bas grade (type 1) et les tumeurs plus agressives (type 2). La problématique pour les tumeurs de type 2 est d’identifier des lésions précancéreuses. De récents travaux réalisés chez les femmes mutées *BRCA1* et *2* tendent à prouver qu’elles seraient situées au niveau du pavillon tubaire [5]. Il s’agit de lésions invisibles sur un examen d’imagerie

## POINTS FORTS

- Le cancer de l’ovaire est une maladie grave, faiblement prévalente.
- L’évolutivité est rapide pour les cancers séreux de haut grade.
- Il existe une difficulté de diagnostic au stade précoce.
- Le dépistage s’effectue par échographie et marqueurs biologiques (Ca 125).
- Il n’y a pas de bénéfice prouvé du dépistage dans les grands essais randomisés.

et ne s’exprimant pas par les différents marqueurs biologiques connus.

### Valeur du test de dépistage par échographie

L’échographie est par définition un test opérateur-dépendant et technique-dépendant, ce qui rend difficiles l’extrapolation et la généralisation de résultats comme ceux prévus par les essais randomisés. Il s’agit d’un examen dynamique ne permettant pas de double lecture (comme dans l’exemple de la mammographie pour le cancer du sein).

La sensibilité de l’échographie comme test de dépistage effectué seul est de 86,4 % dans l’essai Kentucky et 63 % dans le bras échographie seule de l’essai UKCTOCS. La spécificité est très bonne, mais encore une fois, en raison de la faible prévalence de la pathologie,

la valeur prédictive positive, soit la proportion de patients malades parmi les tests anormaux, reste faible : entre 5,8 % (UKCTOCS) et 14,5 % (Kentucky).

On sait que le Ca 125 seul manque de sensibilité (élevé dans moins de 50 % des stades I) et de spécificité (élevé dans 20 % des cas de tumeurs bénignes) [10]. L’adjonction du biomarqueur Ca 125 à l’échographie transvaginale permet d’améliorer la sensibilité et la spécificité du test (sensibilité de 86,2 % et spécificité de 99,8 % dans le bras multimodal de l’essai UKCTOCS). Le biomarqueur HE4, avec des performances comparables à celles du Ca 125, n’a pas encore été évalué dans le cadre du dépistage à grande échelle. Cependant, malgré une valeur prédictive positive qui apparaît performante, notamment dans le cas du dépistage multimodal évalué dans l’étude UKCTOCS (24,5 %), on s’aperçoit que le bénéfice sur la mortalité reste modéré.

Caractéristiques	Type 1 (25 %)	Type 2 (75 %)
Évolutivité	Indolent Bas grade	Agressif Haut grade
Histologie	Origine ovarienne Séreux de bas grade Endométrioïde de bas grade Cellules claires Mucineux	Origine tubaire ? Séreux de haut grade Endométrioïde de haut grade Indifférencié Carcinosarcome
Traitement	Peu sensible au platine	Sensible au platine mais rechutes fréquentes

**Tableau III :** Classification biomoléculaire selon Kurman et Shih [4].

## Dépistage à un stade précoce

Le but du dépistage organisé est de pouvoir dépister la pathologie avant le stade invasif. Dans les différents essais, il a été comparé la proportion de pathologies détectées à un stade précoce permettant d'améliorer a priori le pronostic.

Dans l'étude Shizuoka, on observe une proportion de 63 % dans le groupe dépistage qui avait une tumeur au stade I vs 38 % dans le groupe non dépisté. Dans l'essai UKCTOCS, la proportion de stade précoce dépisté est significativement plus importante dans le groupe de dépistage multimodal (37,8 %) par rapport au groupe non dépisté (24,3 %). L'essai PLCO ne montrait aucune différence dans le stade de dépistage.

## Événements indésirables liés au dépistage

Le problème du dépistage organisé est aussi de gérer les nombreux faux positifs que peut générer ce type d'intervention à grande échelle. En effet, la détection d'incidentalomes va entraîner la prise en charge chirurgicale de lésions bénignes non évolutives. Dans l'essai PLCO, on retrouve un taux de faux positifs de 3 % avec un taux de complications de chirurgies non négligeables d'environ 15 % parmi les chirurgies réalisées pour des lésions bénignes (163/1080).

L'étude UKCTOCS retrouve un taux de faux positifs de 1 % dans le groupe multimodal et un taux de 3,3 % dans le groupe échographie seule avec un taux de complications faibles de 3,3 % dans les deux groupes (72/2122). Cependant, on sait que, dans cet essai, les patientes étaient systématiquement référées pour la chirurgie dans des centres de référence et donc avec des chirurgiens expérimentés, ce qui peut être difficilement extrapolable dans le cadre d'un dépistage généralisé.

## Conclusion

Malgré des résultats encourageants concernant la différence de proportion de dépistage à des stades précoces ainsi que la performance satisfaisante des tests réalisés, les résultats des grands essais randomisés concernant le dépistage du cancer de l'ovaire n'ont pas permis de prouver un bénéfice sur la réduction de la mortalité chez les patientes ménopausées. À la lumière de ces résultats, les services de prévention internationaux se sont prononcés en défaveur d'un dépistage organisé du cancer de l'ovaire (États-Unis, Canada).

Ces résultats peuvent être expliqués par l'histoire naturelle de la pathologie avec une évolutivité rapide dans le cas de cancer de type 2 qui ne permet pas une intervention thérapeutique précoce. Nous sommes actuellement en attente des résultats de suivi à long terme de l'étude UKCTOCS pour conclure définitivement sur l'absence de bénéfice de cette méthode de dépistage.

De nouveaux biomarqueurs, et notamment la détection de cellules tumorales circulantes, l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le sang, pourraient être des moyens futurs de détection précoce de cancers de l'ovaire. De plus, l'analyse des banques d'échantillons constituées pour les différents essais pourrait permettre à la recherche future de progresser afin d'obtenir une méthode efficace de dépistage.

## 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. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France.
2. Ovarian Cancer Survival Rates | Ovarian Cancer Prognosis [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur :

<https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

3. BENDIFALLAH S, BODY G, DARAI E *et al.* [Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2019;47:134-154.
4. KURMAN RJ, SHIH IM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*, 2016;186:733-747.
5. LISIO MA, FU L, GOYENECHÉ A *et al.* High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*, 2019;20.
6. VAN NAGELL JR, DEPRIEST PD, UELAND FR *et al.* Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer*, 2007;109:1887-1896.
7. KOBAYASHI H, YAMADA Y, SADO T *et al.* A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 2008;18:414-420.
8. BUYS SS, PARTRIDGE E, BLACK A *et al.* Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2011;305:2295-2303.
9. JACOBS IJ, MENON U, RYAN A *et al.* Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016;387:945-956.
10. MONTAGNANA M, BENATI M, DANESE E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Ann Transl Med*, 2017;5:276.

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

## I Fertilité

# Prise en charge de l'infertilité des déficits gonadotropes chez la femme

**RÉSUMÉ :** L'hypogonadisme hypogonadotrope doit être exploré afin d'en déterminer l'étiologie pour adapter la prise en charge. Avant toute induction de l'ovulation, il faut vérifier que la perméabilité tubaire et le spermogramme sont compatibles avec une fécondation *in vivo*. Deux étiologies fréquentes d'anovulation par hypogonadisme hypogonadotrope sont facilement traitables : l'hyperprolactinémie à l'aide d'un agoniste dopaminergique permettant la restauration de l'ovulation rapidement et l'aménorrhée hypothalamique pour laquelle la pompe à GnRH est très efficace si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes.

Les gonadotrophines restent précieuses dans les déficits hypophysaires, en cas d'échec de la pompe ou en cas de besoin d'AMP lourde, mais de maniement parfois délicat surtout dans l'induction de l'ovulation simple où le but est l'obtention d'un seul follicule dominant. Dans ce cadre particulier, elle devra être faite par des professionnels aguerris. Le pronostic sur les issues de grossesses reste dans l'ensemble excellent.



**H. BRY-GAILLARD**  
Service d'Endocrinologie  
et Reproduction, CHU Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE ;  
Service de Médecine de la  
Reproduction, CHIC de CRÉTEIL.

L'hypogonadisme hypogonadotrope correspond à un déficit ou un dysfonctionnement des gonadotrophines, et se traduit le plus souvent par une aménorrhée primaire dans les cas d'hypogonadisme congénitaux [1] ou secondaire dans les cas d'hypogonadisme acquis. Il peut aussi être révélé par une spanioménorrhée dans les hypogonadismes partiels. L'exploration hormonale retrouve classiquement des taux de LH et de FSH normaux ou bas associés à un taux d'estradiol diminué.

La prise en charge de l'infertilité dans ce cadre dépend, d'une part, de l'étiologie de l'hypogonadisme, d'autre part, des facteurs d'hypofertilité éventuellement associés qu'il faudra systématiquement rechercher avant d'induire l'ovulation.

### Traitements spécifiques de certaines étiologies de déficit gonadotrope

#### 1. Les hyperprolactinémies

L'anovulation peut être secondaire à une hyperprolactinémie qui sera recher-

chée systématiquement du fait de sa fréquence. En effet, l'hyperprolactinémie est responsable de 20 % des anovulations et constitue donc une cause majeure d'aménorrhée avec ou sans galactorrhée. L'hyperprolactinémie entraîne un déficit gonadotrope par inhibition de la sécrétion de GnRH hypothalamique. Cependant, le diagnostic positif d'hyperprolactinémie doit reposer sur un dosage de la prolactine de bonne qualité reconnaissant le moins possible les macroagrégats de prolactine responsables de fausse hyperprolactinémie ne nécessitant pas d'investigation ni de traitement (macroprolactine à rechercher si cycle régulier en particulier, par précipitation sur PEG).

Le traitement de 1<sup>re</sup> intention des adénomes à prolactine repose sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques qui permet la baisse de la prolactine dès la 2<sup>e</sup> semaine de traitement et le rétablissement du cycle ovulatoire dans plus de 70 % des cas. Le traitement le plus utilisé, car le mieux toléré et le plus efficace, est la cabergoline [2]. Les microadénomes ne nécessitent pas de surveillance particulière pendant la

grossesse. Les macroadénomes sont eux susceptibles d'augmenter de volume, ce qui peut entraîner selon leur localisation des syndromes compressifs. Ils nécessitent donc une prise en charge adaptée avant et pendant la grossesse, en concertation avec les endocrinologues.

## 2. Les aménorrhées hypothalamiques

Les pathologies fonctionnelles sont les plus fréquentes mais elles restent pourtant sous-estimées. Elles sont fréquemment en rapport avec un apport calorique insuffisant ou déstructuré, souvent associé à une activité physique excessive par rapport à l'apport calorique ingéré. L'IMC peut être "dans les normes", le poids – en particulier la masse grasse minimale pour activer l'axe gonadotrope – étant variable d'une femme à l'autre. Il est intéressant d'évaluer le pourcentage de masse grasse dont la limite inférieure recommandée se situe autour de 16 % chez la femme de moins de 20 ans et augmente progressivement autour de 20 % chez la femme de plus de 22 ans.

Cette pathologie constitue un diagnostic d'exclusion qui ne peut être retenu que devant une IRM hypophysaire normale. En cas d'anovulation d'origine hypothalamique, des mesures hygiéno-diététiques et une prise en charge psychologique sont un préalable indispensable à toute stimulation de l'ovulation. La modification de l'hygiène de vie comprend un changement quantitatif mais aussi qualitatif des apports nutritionnels associé à une réduction de l'activité physique si elle est excessive. L'intérêt de ces mesures doit être expliqué à la patiente afin de la motiver. En effet, une modification même modérée permet d'obtenir des ovulations spontanées dans un certain nombre de cas.

Si la prise en charge nutritionnelle et comportementale ne permet pas la correction de l'anovulation et que l'état psychologique de la patiente le permet, on proposera une induction de l'ovulation. Quand

le déficit est très partiel (type IIa OMS ou I de Leyendecker), on peut essayer la stimulation par citrate de clomifène qui, de par son mécanisme, implique un axe gonadotrope fonctionnel et une sécrétion d'estradiol persistante. Sinon, le traitement inducteur de l'ovulation de choix est l'administration pulsatile de GnRH exogène (acétate de gonadoreline).

L'administration du GnRH par la pompe se fait par voie sous-cutanée à la dose de 10 à 20 µg/pulse (exceptionnellement 5 µg/pulse) délivrée toutes les 90 minutes. Le but de la stimulation est d'obtenir une croissance monofolliculaire afin d'éviter une grossesse multiple. L'évaluation de la réponse à la pompe se fait par un monitoring de l'ovulation à l'aide surtout de l'échographie, ce qui permet d'ajuster la dose de GnRH si besoin ou d'annuler le cycle en cas de réponse excessive et donc de risque de grossesse multiple (*fig. 1*).

L'ovulation du follicule dominant est obtenue grâce au pic de LH endogène sous pompe. Il n'est habituellement pas utile de déclencher l'ovulation par de l'HCG qui augmente le risque de grossesse multiple surtout en cas de développement multifolliculaire. La pompe peut être maintenue pour soutenir la phase lutéale pendant 14 jours. Elle peut également être retirée une fois l'ovula-

tion obtenue mais un soutien de la phase lutéale est alors indispensable au moyen de 3 injections de choriogonadotrophine alfa à raison de 6 clics (remplaçant l'injection de 1 500 UI d'HCGu) à 3 jours d'intervalle et/ou à l'aide de l'administration de progestérone par voie vaginale ou orale.

L'efficacité clinique de la pompe à GnRH est excellente dans les cas d'anovulation d'origine suprahypophysaire [3-5]. Les taux cumulés de grossesse après 6 cycles sont supérieurs à 90 % sous réserve de l'absence d'autres facteurs d'infertilité qui auront été systématiquement recherchés. Ce traitement, très proche de la physiologie, est à préférer aux traitements par gonadotrophines car il entraîne moins de grossesses multiples et demande un monitoring simplifié, destiné à vérifier le caractère ovulatoire du cycle sous pompe.

De rares études ont évalué l'efficacité de la pompe à GnRH dans l'hypogonadisme associé à un aspect échographique d'ovaires multifolliculaires [6-8] : la pompe à GnRH apparaît efficace sur plusieurs cycles lorsque le facteur hypothalamique domine [6] et sur le premier cycle de pompe [7, 8], mais il peut démasquer sur les cycles suivants un tableau complet de syndrome des ovaires polykystiques

- **But : obtenir une croissance monofolliculaire.**
- Moyen : Lutrelaf® : 10 à 20 µg/pulse (rarement 5 µg).

Monitoring par échographie ± dosages hormonaux à partir de J8 de la pompe.

- Si pas de maturation folliculaire, passer à une dose supérieure.
- Si maturation folliculaire :
  - ovulation spontanée sous pompe ;
  - ou déclencher avec HCGr : Ovitrelle® (pas en 1<sup>re</sup> intention).
- Soutien de la phase lutéale :
  - maintenir la pompe jusqu'au test de G ;
  - ou HCG 1500 ou 6 clics d'Ovitrelle® à J + 3, J + 6 et J + 9 post-ovulation ;
  - et/ou progestérone intravaginale (200 à 400 VV) ou dydrogestérone orale.



Fig. 1 : Modalités du traitement par pompe à GnRH.

## Fertilité

(SOPK), responsable d'un défaut de réponse à la pompe à GnRH qu'il faudra alors remplacer par les gonadotrophines [7]. Le traitement par pompe à GnRH induit moins d'annulation du cycle pour hyperréponse [6, 7] que le traitement par gonadotrophines.

### Induction de l'ovulation dans les autres déficits gonadotropes avec prolactine normale

Le déficit gonadotrope peut être provoqué par des pathologies hypothalamiques ou hypophysaires. Les plus fréquentes sont acquises avant ou après la puberté. La crainte dans ce contexte est l'existence d'une cause tumorale ou infiltrative nécessitant une prise en charge spécifique qui souvent doit précéder le traitement de l'infertilité. Les causes congénitales sont plus rares mais posent parfois un problème de conseil génétique en cas de transmission autosomique dominante.

L'induction de l'ovulation dans l'hypogonadisme hypogonadotrope peut faire appel à la pompe à GnRH dans certaines pathologies hypothalamiques, comme le syndrome de Kallmann, ou à l'utilisation de gonadotrophines. La réponse à la pompe dans l'hypogonadisme congénital, même d'origine hypothalamique, est inconstante [9] et peut être très lente, notamment lors du 1<sup>er</sup> cycle de pompe où il est conseillé de patienter au moins 20 jours à la dose de 20 µg/pulse avant de conclure à une résistance à la GnRH en cas de non-réponse.

En cas de résistance à la pompe ou dans toutes les causes hypophysaires, on utilisera une induction par gonadotrophines ayant une activité FSH et LH (HMG humaine ou une association FSHr + LHr fixe). En effet, un traitement par FSH seul induit une croissance folliculaire sans montée d'estradiol, dont la synthèse ovarienne nécessite des substrats androgéniques, synthé-

tisés dans les cellules thécales sous la dépendance de la LH.

À titre indicatif, on débutera ces traitements (**fig. 2**) à des doses variant de 75 à 150 UI (selon le poids et la profondeur de l'hypogonadisme) pendant 7 jours puis les doses seront adaptées à la croissance folliculaire évaluée par échographie pelvienne et dosage d'E2, répétés si besoin jusqu'à obtenir une croissance monofolliculaire jusqu'au stade préovulatoire. La montée de l'estradiol par follicule en croissance est moins importante que lors d'une stimulation de l'ovulation pour d'autres causes, ce qui n'empêche pas l'obtention de grossesses évolutives. Lorsque le follicule dominant est mature (> 17 mm), l'ovulation sera déclenchée par une injection d'hCG. Dans le cas particulier du déficit gonadotrope, le soutien de la phase lutéale est nécessaire comme précédemment indiqué.

Les indications principales des traitements par gonadotrophines sont : l'absence de réponse à la pompe ou les atteintes hypophysaires (secondaires à la chirurgie, à la radiothérapie, hypophysite, ou génétique...) ou encore avant AMP de type FIV ou ICSI.

Le traitement inducteur de l'ovulation dans les hypogonadismes complets n'est pas toujours facile en pratique. En effet, dans le cadre de la stimulation hors FIV/

ICSI, le but est d'obtenir 1 à 2 follicules dominants. Le seuil de réponse pour la croissance monofolliculaire peut être difficile à trouver : il est souvent élevé mais l'augmentation des doses doit être lente et prudente pour éviter un développement multifolliculaire fréquent dans ces situations et pourvoyeur de grossesses multiples. Lorsque la croissance folliculaire est obtenue sous stimulation, il faut dans certains cas réduire la dose de gonadotrophines (*step-down*) pour limiter la croissance multifolliculaire.

Par ailleurs, outre la difficulté possible à manier cette induction monofolliculaire, il a été décrit dans de rares études comportant très peu de cas un pronostic moins bon sur les issues de grossesse, en particulier dans les déficits hypophysaires combinés [10]. Une étude multicentrique française [11] portant sur 28 patientes avec déficits multiples rapporte des issues de grossesse semblables à la population générale sauf dans les cas des grossesses multiples. Le pronostic des grossesses dépend aussi de la pathologie sous-jacente possiblement inductrice de facteurs de risque tels que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) ou l'obésité, fréquents dans certaines pathologies hypothalamo-hypophysaires [10].

Enfin, l'état ovarien initial de l'hypogonadisme hypogonadotrope complet

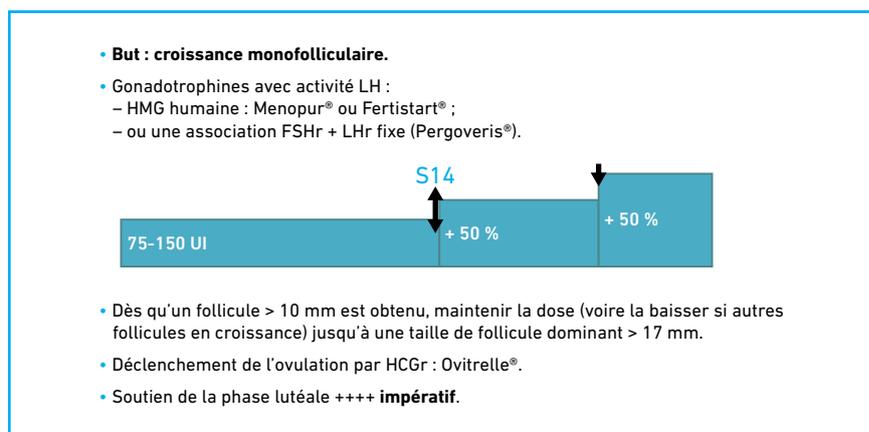


Fig. 2 : Modalités de la stimulation par gonadotrophines dans l'hypogonadisme hypogonadotrope.

## POINTS FORTS

Une fois le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope fait et son étiologie déterminée :

- Traiter l'étiologie si elle est traitable (ex. : hyperprolactinémie) et substituer les autres axes si besoin en cas de déficits hypophysaires multiples.
- Privilégier le traitement par pompe à GnRH dans l'aménorrhée hypothalamique.
- Informer sur les risques de transmission pour l'enfant dans le cas de l'hypogonadisme congénital, en fonction des gènes impliqués dont il faudra rechercher les mutations.
- Vérifier que la perméabilité tubaire et le spermogramme sont compatibles avec une induction de l'ovulation simple (sans AMP).
- Ne pas se baser sur les marqueurs de réserve ovarienne (CFA et AMH) faussement inquiétants dans l'hypogonadisme hypogonadotrope complet.
- Être patient et prudent dans l'induction de l'ovulation simple sur ce terrain à risque de développement multifolliculaire et donc de grossesses multiples.
- Savoir passer en AMP lourde type FIV/ICSI en cas de facteur tubaire ou masculin incompatible avec une grossesse *in vivo*.

est trompeur car il peut évoquer une insuffisance ovarienne sous-jacente : le compte des follicules antraux (CFA) initial est peu fiable car les follicules sont trop petits pour être visibles, les ovaires sont diminués de volume et l'AMH est basse. Rapidement, la stimulation par gonadotrophines permet de révéler la réserve folliculaire de la patiente et normalise les taux d'AMH [12].

### Stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une AMP lourde de type FIV/ICSI

Les facteurs associés d'infertilité tels que l'oligoasthénospermie, la pathologie tubaire ou l'endométriase sévère nécessitent de passer d'emblée en AMP lourde. Les traitements de stimulation ovarienne sont alors proches de ceux utilisés chez les femmes normo-

ovulantes. Il existe 2 particularités : l'utilisation d'une gonadotrophine ayant une activité FSH et LH associée (cf. ci-dessus) et l'absence de besoin d'un agoniste ou antagoniste du GnRH pour bloquer le pic ovulatoire de LH. L'agoniste du GnRH ne peut également pas être utilisé pour déclencher l'ovulation en l'absence d'une hypophyse fonctionnelle.

### Conclusion

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, il faut bien évaluer l'étiologie et typer l'hypogonadisme afin d'adapter la prise en charge. Lorsqu'elle est possible, l'administration de GnRH par pompe est à privilégier dans l'induction de l'ovulation simple (hors FIV/ICSI) du fait d'un monitoring simplifié, et du moindre risque de grossesse multiple et d'hyperstimulation. Les gonado-

trophines restent précieuses dans les déficits hypophysaires, en cas d'échec de la pompe ou en cas de besoin d'AMP lourde mais de maniement parfois délicat. Le pronostic sur les issues de grossesses reste dans l'ensemble excellent.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BRY-GAULLARD H, TRABADO S, BOULIGAND J *et al*. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol*, 2010;71:158-162.
2. COLAO A, ABS R, GONZÁLEZ BÁRCENA *et al*. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol*, 2008;68:66-71.
3. CHRISTIN-MAITRE S, DE CRÉCY M, Groupe français des pompes à GnRH. Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2007;36:8-12.
4. MARTIN KA, HALL JE, ADAMS JM *et al*. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993;77:125-129.
5. TRANOULIS A, LAIOS A, PAMPANOS A *et al*. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2018;109:708-719.e8.
6. DUMONT A, DEWAILLY D, PLOUVIER P *et al*. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol*, 2016;32:999-1004.
7. MATTLE V, BILGYICILDIRIM A, HADZIOMEROVIC D *et al*. Polycystic ovarian disease unmasked by pulsatile GnRH therapy in a subgroup of women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*, 2008;89:404-409.
8. DUBOURDIEU S, FRÉOUR T, DESSOLLE L *et al*. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH)

## I Fertilité

- treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013;168:45-48.
9. ABEL BS, SHAW ND, BROWN JM *et al.* Responsiveness to a physiological regimen of GnRH therapy and relation to genotype in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98: E206-216.
10. VILA G, FLESERIU M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020;105:dgz112.
11. MELLOUL E, CHABRE O, CARON P *et al.* Pronostic favorable des grossesses chez 28 patientes patientes en insuffisance hypophysaire:étuderétrospectivemulti-centrique de 39 grossesses. *Annales d'endocrinologie* 08/2018.
12. BRY-GAULLARD H, LARRAT-LEDOUX F, LEVAILLANT JM *et al.* Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102: 1102-1111.

---

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

## Cancérologie

# Prise en charge des cancers du sein hormonodépendants

**RÉSUMÉ :** Les cancers du sein hormonodépendants représentent environ 75 % des cancers du sein. Leur diagnostic repose sur l'imagerie puis l'examen histopathologique avec analyse immunohistochimique. Le premier temps de traitement est chirurgical dans 85 % des cas et consiste dans 75 % des cas en un traitement conservateur associé à un geste axillaire, dans la majorité des cas une procédure du ganglion sentinelle. Après traitement conservateur, une radiothérapie adjuvante est indiquée. Les autres traitements adjuvants sont la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

De nouveaux outils décisionnels permettent de personnaliser la prise en charge en limitant la prescription des traitements systémiques. Dès le diagnostic, une activité physique adaptée est fortement conseillée. Ces dernières années, l'apparition de nouvelles thérapies ciblées en situation métastatique a permis d'améliorer la survie sans progression.



N. LOTERSZTAJN, C. DREYER,  
R. AFRIAT, G. DIETRICH,  
L. BAZIRE,  
A. DE LA ROCHEFORDIÈRE,  
M.-R. EL BEJJANI, S. BÉRANGER,  
A. DE KERAUTEM, S. ALRAN  
Centre du sein, Hôpital Saint-Joseph,  
PARIS.

Le cancer du sein reste le premier cancer chez la femme. Les cancers du sein hormonodépendants, c'est-à-dire exprimant des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, en représentent environ 75 %, soit environ 40 000 cas par an. Dans cet article, nous allons passer en revue l'épidémiologie, la démarche diagnostique, la démarche thérapeutique et la surveillance de ces lésions.

### Épidémiologie

#### 1. Quelques chiffres

Le cancer du sein reste le premier cancer chez la femme. Selon l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa), on comptait 54 062 nouveaux cas et 11 913 décès en 2015. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans. La survie nette à 5 ans est estimée à 87 % [1].

#### 2. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont [2] :

- l'âge (> 50 ans) ;
- les antécédents personnels de patho-

logie mammaire (cancer du sein, atypies) ou familiaux de cancer du sein, notamment en cas de prédisposition génétique ;

- le tabagisme, la consommation alcoolique, une longue exposition aux estrogènes, le surpoids/obésité chez la femme ménopausée seraient aussi impliqués.

L'activité physique après la ménopause serait en revanche associée à une diminution du risque.

#### 3. Dépistage

Il repose sur 2 axes :

- l'examen clinique : tous les ans à partir de 25 ans ;
- les examens radiologiques dans le cadre du dépistage organisé : une mammographie double incidence avec double lecture tous les 2 ans de 50 à 74 ans [3].

### Diagnostic

#### 1. Clinique

Les signes cliniques peuvent être découverts par la patiente : autopalpation d'une masse, rétraction du mamelon, aspect inflammatoire du sein dit "en peau

## Cancérologie

d'orange", écoulement mamelonnaire (surtout s'il est sanglant unipore), asymétrie marquée inhabituelle entre les deux seins, adénopathie axillaire, altération de l'état général avec asthénie. Plus rarement, on retrouve des complications liées à des métastases, à évoquer notamment devant une douleur osseuse élective, brutale, insomnante, unilatérale au niveau du dos ou de l'humérus. Tous ces signes peuvent aussi être découverts à l'interrogatoire par un professionnel de santé.

L'examen clinique comprend :

- un temps d'observation à la recherche d'une rétraction mamelonnaire, d'une anomalie cutanée, d'une asymétrie marquée;
- un examen mammaire bilatéral, quadrant par quadrant, à la recherche d'une masse, d'un écoulement mamelonnaire;
- des aires ganglionnaires axillaires sus- et sous-claviculaires à la recherche d'adénomégalies.

### 2. Radiologique

Les explorations radiologiques reposent sur la mammographie et l'échographie bilatérales ainsi que l'échographie des aires axillaires. La classification selon BI-RADS oriente la prise en charge et la nécessité de biopsies.

### 3. Anatomopathologique

Les lésions classées ACR4 et ACR5 nécessitent une confrontation histologique. Celle-ci permettra d'affirmer le diagnostic et de donner les caractéristiques de la lésion : *in situ* ou infiltrant, canalaire ou lobulaire pour les types histologiques les plus fréquents, le grade d'Elston-Ellis.

En cas d'adénopathie axillaire suspecte à l'échographie, une cytoponction sera réalisée.

L'analyse immunohistochimique recherchera l'expression de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, la surexpression de HER2 et l'indice de

	RO	RP	HER2	Ki67	IM/grade
Luminal-like					
A	+	+/-	-	< 20 %	Faible à modéré, grade 1 ou 2
B	+	+/-	-	≥ 20 %	Élevé, grade 3
HER2-like					
HER2+	+/-	+/-	+++		Élevé
Basal-like					
Triple négatif	-	-	-		Élevé

**Tableau 1 :** Sous-types de cancer du sein, AJCC 8<sup>e</sup> édition, novembre 2017. IM : indice mitotique.

prolifération défini par le Ki67. Ces éléments permettent d'identifier les facteurs pronostiques et le risque de récurrence ainsi que les facteurs prédictifs de réponse aux traitements [4].

Les différents sous-types de cancer du sein selon la classification AJCC 2017 sont présentés dans le **tableau 1**. On distingue 3 grands sous-types : luminaux exprimant les récepteurs hormonaux mais HER2-, HER2+ et triple négatif. Nous ne nous intéresserons dans cet article qu'aux cancers luminaux qui représentent environ 75 % des cancers du sein. Toutes les indications d'examen complémentaire ou de traitement locorégional ou systémique ne seront données que pour ce sous-type.

### 4. Bilan d'extension

Le bilan d'extension local repose sur l'IRM mammaire. Elle est indiquée chez la femme de moins de 40 ans, en cas de mutation BRCA avérée ou de haut risque familial, si une chimiothérapie néoadjuvante est envisagée, en cas de suspicion de multifocalité, dans le bilan des cancers lobulaires infiltrants, si une chirurgie avec oncoplastie est programmée, en cas de discordance entre la taille clinique et la taille radiologique de la lésion impactant l'acte chirurgical [5].

Le bilan d'extension à distance est recommandé avant toute mastectomie pour cancer infiltrant, pour les cancers T3 ou T4 et pour tout cancer N + macroscopique [6].

## Traitement chirurgical

La chirurgie est possible dans un premier temps dans 85 % des cas.

### 1. Chirurgie mammaire

#### ● Traitement conservateur

Actuellement, en France, 75 % des traitements sont conservateurs. Ils consistent en une mastectomie partielle avec résection de la zone tumorale et marges de sécurité (**fig. 1**).

Si la lésion n'est pas palpable, le radiologue positionne en préopératoire un guide métallique sous repérage échographique ou mammographique pour guider le geste chirurgical (**fig. 2**). Une radiographie de pièce opératoire peut être réalisée en cours d'intervention pour s'assurer que l'ensemble de la lésion a été réséquée, notamment en cas de microcalcifications, ou si un clip avait été laissé lors de la biopsie initiale. En cas de



**Fig. 1 :** Traitement conservateur avec repérage de la zone opératoire et injection du traceur métallique pour ganglion sentinelle (GS).



Fig. 2 : Repérage métallique préopératoire.

doute, un examen extemporané macroscopique des berges peut être demandé en peropératoire.

En cas de risque important de séquelle esthétique de traitement conservateur, c'est-à-dire lorsque le rapport entre la taille tumorale et le volume mammaire est moins favorable, des techniques d'oncoplastie peuvent être utilisées (dans environ 15 % des cas).

### ● **Traitement radical**

La mastectomie totale est discutée :

- dans un premier temps en cas de multifocalité, après traitement néoadjuvant par chimiothérapie pour cancer du sein inflammatoire, chez les patientes avec prédisposition génétique pour diminuer le risque de récurrence locale, en cas de désir de la patiente même si un traitement conservateur est possible ;
- dans un second temps en cas de marges non saines après traitement conservateur avec risque de séquelles esthétiques important ou chez les patientes âgées chez lesquelles la réalisation d'une radiothérapie adjuvante est difficile.

### ● **Mastectomie totale avec reconstruction mammaire immédiate (RMI)**

Les indications à discuter sont les lésions infiltrantes sans possibilité de traitement

conservateur, les récurrences après traitement conservateur, les patientes avec mutation génétique ou haut risque familial. La seule contre-indication absolue est le cancer du sein inflammatoire.

Sa réalisation ne doit pas retarder la mise en place des traitements adjuvants.

En cas d'indication à des traitements adjuvants comme la radiothérapie, un implant prothétique type expandeur peut être utilisé.

Les indications de préservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) sont de plus en plus larges. Elle est possible en cas d'absence d'atteinte clinique ou radiologique de la PAM (absence de maladie de Paget, absence d'écoulement mamelonnaire, absence de microcalcifications rétro-aréolaires).

## 2. Chirurgie axillaire

### ● **Ganglion sentinelle**

La technique du ganglion sentinelle (GS) est indiquée en cas d'exploration axillaire radiologique négative ± cytoponction. Elle est réalisée pour toute lésion infiltrante non T4 (sein inflammatoire). Elle peut être réalisée après chimiothérapie néoadjuvante [7], seulement en cas de lésion initiale de moins de 5 cm et en l'absence d'atteinte axillaire initiale.

L'examen extemporané est de moins en moins réalisé sauf en cas de ganglion suspect en peropératoire.

### ● **Curage axillaire**

Il est réalisé :

- d'emblée en cas de cytoponction axillaire positive ;
- en cas d'envahissement du ganglion sentinelle avec macrométastases. On peut y surseoir en cas de respect de tous les critères ACOSOG Z0011 [8] : pT1-T2, traitement conservateur, ≤ 2 GS +, pas de rupture capsulaire, radiothérapie adjuvante, indication de traitement

médical adjuvant, pas de chimiothérapie néoadjuvante.

En cas de cellules tumorales isolées ou de micrométastases au niveau du GS, un curage axillaire complémentaire n'est pas indiqué.

## ■ **Radiothérapie**

### 1. Adjuvante

#### ● **Après traitement conservateur**

Une radiothérapie mammaire adjuvante est toujours indiquée en cas de traitement conservateur. La dose habituelle est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines ± *boost* de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy. Des schémas hypofractionnés de 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy sont proposés chez les patientes de plus de 60 ans.

Elle est habituellement débutée dans les 6 à 8 semaines qui suivent la chirurgie.

#### ● **Après traitement radical**

Une radiothérapie de paroi est indiquée en cas de lésion T3 ou T4 ou si association de 2 facteurs parmi âge < 40 ans, embolies, pT2, grade III, marge insuffisante. En cas d'atteinte axillaire, une irradiation de la chaîne mammaire est réalisée ainsi qu'une irradiation axillaire en cas d'atteinte majeure (plus de la moitié des ganglions du curage atteints).

### 2. Séquence inversée

Elle consiste à réaliser une radiothérapie préopératoire avant mastectomie totale avec reconstruction mammaire immédiate pour les patientes chez lesquelles une radiothérapie de paroi serait indiquée après mastectomie totale. Cette séquence, qui permet de réaliser une RMI et donc d'améliorer le résultat esthétique, est pour le moment discutée au cas par cas en RCP principalement à la demande de la patiente.

# Cancérologie

## POINTS FORTS

- Les cancers hormonodépendants représentant 75 % des cancers du sein.
- Leur diagnostic repose sur l'imagerie puis l'analyse histopathologique avec étude immunohistochimique.
- Leur traitement repose sur l'association chirurgie (mammaire et axillaire), radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie dont les indications sont guidées par les référentiels et par des outils décisionnels permettant une personnalisation de la prise en charge.
- Une activité physique adaptée doit être entreprise dès le diagnostic.
- De nouvelles thérapies ciblées ont permis une augmentation de la survie sans progression en situation métastatique.

## Chimiothérapie

### 1. Néoadjuvante

Le principal bénéfice démontré de la chimiothérapie néoadjuvante, c'est-à-dire en première ligne de traitement, est celui de la préservation mammaire sans préjudice en termes de survie [9]. Dans les cancers luminaux, elle trouvera principalement son indication dans les luminaux B (avec indice de prolifération élevé) de grade III de plus de 2 cm ou dans les tumeurs localement avancées inopérables de prime abord.

Le protocole le plus fréquemment utilisé associe 3-4 cycles d'anthracyclines et cyclophosphamide puis des taxanes (3-4 cycles de docétaxel ou 12 de paclitaxel hebdomadaire).

### 2. Adjuvante

L'indication de chimiothérapie adjuvante dans les cancers luminaux dépendra de plusieurs facteurs :

- le grade ;
- la taille ;
- l'atteinte ganglionnaire axillaire ;
- l'indice de prolifération.

Le protocole le plus fréquemment utilisé associe de même des anthracyclines avec cyclophosphamide suivis de taxanes.

Ces dernières années, les indications de chimiothérapie adjuvante se sont réduites avec l'apparition d'outils décisionnels comme Predict (<https://breast.predict.nhs.uk/index.html>) qui aide à prévoir le bénéfice en termes de survie des traitements adjuvants et les signatures génomiques qui ont pour objectif d'estimer le niveau de risque de récurrence du cancer en fonction des caractéristiques propres à la tumeur et à la patiente. L'objectif est de personnaliser la prise en charge et d'éviter une chimiothérapie et ses effets indésirables à une patiente qui n'en bénéficierait pas [10].

Les principales indications de ces outils décisionnels sont [5] :

- dans les tumeurs de grade I : pour les lésions pT1c (10-20 mm) avec atteinte axillaire ou les lésions pT2 (>20 mm) sans atteinte axillaire ;
- dans les tumeurs de grade II : pour les lésions pT1c sans atteinte axillaire avec indice de prolifération élevé ou pT2 sans atteinte axillaire ;
- dans les tumeurs de grade III : pour les lésions pT1c sans atteinte axillaire.

## Hormonothérapie

### 1. Néoadjuvante

Cette option est proposée chez des patientes ménopausées non éligibles dans l'immédiat à une chirurgie ou la refusant, dans le cadre de tumeurs peu proliférantes.

### 2. Adjuvante

Son administration a pour objectif de diminuer le risque de récurrence. Le type de traitement dépend du statut ménopausique :

- pour les patientes non ménopausées : tamoxifène pendant 5 ans ± suppression de la fonction ovarienne [11]. Nécessité d'une échographie pelvienne de référence avant le début du traitement. En cas de risque élevé de récurrence (patiente N+, tumeur T2/T3, de haut grade), il est recommandé de proposer une poursuite du traitement pour encore 5 ans. De même que pour la chimiothérapie, il existe des outils décisionnels comme le score CTS5 pouvant prédire le risque de récurrence après 5 ans d'hormonothérapie et donc l'intérêt de la poursuite du traitement [12] ;
- pour les patientes ménopausées : antiaromatases pour une durée de 5 ans. Nécessité d'une ostéodensitométrie et d'un bilan lipidique de référence avant le début du traitement.

La problématique de l'hormonothérapie est sa tolérance à long terme, notamment en raison des effets indésirables. L'étude CANTO [13] s'est intéressée à la qualité de vie des patientes prises en charge pour un cancer du sein. Elle a retrouvé des effets secondaires plus longs et plus délétères de l'hormonothérapie sur la qualité de vie, notamment celle des femmes ménopausées. Les effets secondaires de la chimiothérapie restent plus transitoires.

Il paraît donc important, comme pour la chimiothérapie, d'entamer une désescalade, de prescrire des durées

d'hormonothérapie adaptées aux besoins de chacune et d'anticiper les risques d'effets indésirables afin de pouvoir mieux les prendre en charge. Actuellement, il est possible, après information de la patiente, de surseoir à une hormonothérapie pour les tumeurs pT1a (moins de 5 mm) de grade faible [5].

### ■ Les thérapies ciblées

En phase métastatique, la plupart des patientes finissent par échapper à un traitement d'hormonothérapie en monothérapie, et de nouvelles thérapeutiques ont été récemment approuvées permettant de contourner ces résistances (fig. 3). Le fulvestrant a son indication en cas d'échappement aux antiestrogènes. Récemment ont été développés des inhibiteurs de CDK (palbociclib, ribociclib) qui, en association avec l'hormonothérapie, permettent une importante amélioration de leur efficacité.

Les essais PALOMA-1 [14] puis PALOMA-3 [15] ont montré une amélioration de la survie sans progression lors de l'ajout du palbociclib d'abord au létrozole (antiaromatase) puis au fulvestrant chez les patientes métastatiques.

Un autre inhibiteur de CDK 4/6, le ribociclib, a montré son efficacité en association avec le létrozole en première ligne métastatique. La toxicité principale de ce type de traitement est hématologique avec des neutropénies qui peuvent être sévères.

Chez les patientes porteuses d'une mutation génétique et en situation métastatique, les inhibiteurs de PARP peuvent être utilisés.

### ■ L'activité physique

L'activité physique pratiquée avant et/ou après le diagnostic de cancer du sein est associée à une meilleure survie globale et spécifique ainsi qu'à une réduction

du risque de récurrence. L'effet est plus important lorsque l'activité physique est pratiquée après le diagnostic. L'activité physique a un triple effet positif : amélioration de la survie, réduction du risque de récurrence et amélioration de la qualité de vie [16].

La prescription d'activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection longue durée (ALD) est inscrite dans la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016.

Les patients atteints de cancer voient s'altérer leurs capacités cardiorespiratoires et musculaires. Ce déconditionnement physique peut aboutir à un état d'intolérance à l'exercice, ayant pour conséquence une diminution de l'autonomie, de la qualité de vie, de l'estime

de soi, accompagnée d'une augmentation des manifestations physiques et psychologiques de la fatigue.

De nombreuses études mettent en avant l'intérêt de l'exercice physique en prévention tertiaire. Sur la base du rapport "Bénéfices de l'activité physique pendant et après un cancer" [17] publié en 2017, l'Institut National du Cancer préconise l'intégration de la pratique physique dans le panier de soins oncologiques de support.

### ■ Surveillance

Elle comporte :

- un examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 4 mois de la fin de la radiothérapie ;
- une mammographie annuelle bilatérale (ou du sein restant) à vie, la première à 4-6 mois de la radiothérapie.

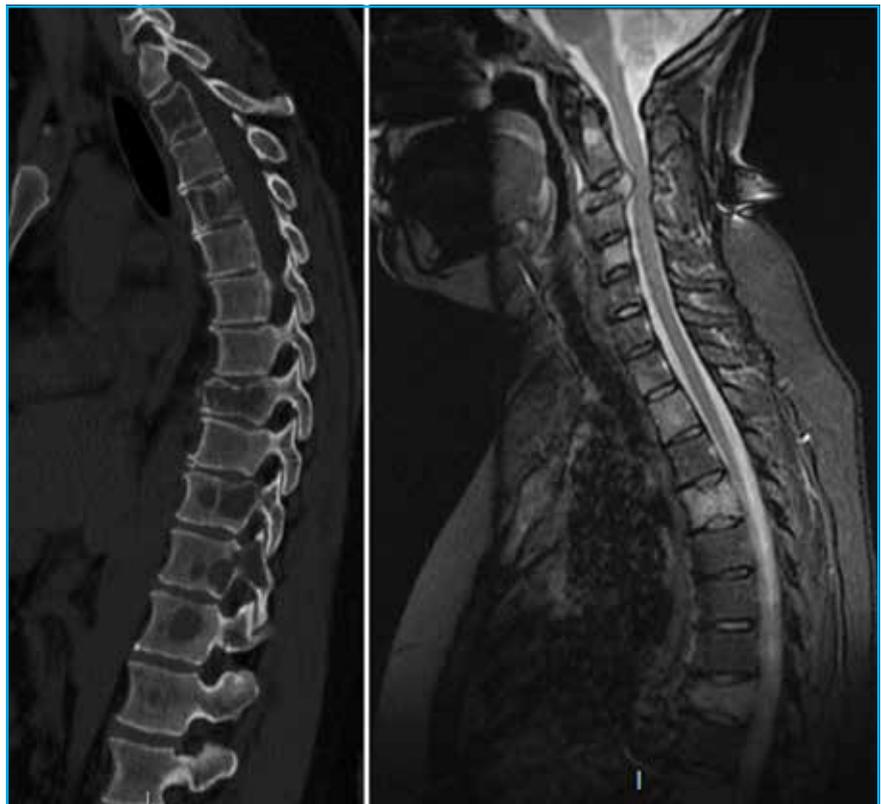


Fig. 3 : Métastases rachidiennes multiples.

## I Cancérologie

### BIBLIOGRAPHIE

1. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
2. ROJAS K, STUCKEY A. Épidémiologie du cancer du sein et facteurs de risque. *Clin Obstet Gynecol*, 2016;59:651-672.
3. KRAG DN, ANDERSON SJ, JULIAN TB *et al*. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010;11:927-933.
4. SØRLIE T, PEROU CM, FAN C *et al*. Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer. *Mol Cancer Ther*, 2006;5:2914-2918.
5. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN REMAGUS 2019-2021.
6. Recommandations Inca 2016.
7. CLASSE JM, LOAEC C, GIMBERGUES P *et al*. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019;173:343-352.
8. GIULIANO AE, BALLMAN KV, MCCALL L *et al*. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017;318:918-926.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*, 2018;19:27-39.
10. SPARANO JA, GRAY RJ, RAVDIN PM *et al*. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019;380:2395-2405.
11. BURSTEIN HJ, LACCHETTI C, ANDERSON H *et al*. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 2014;32:2255-2269.
12. DOWSETT M, SESTAK I, REGAN MM *et al*. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *J Clin Oncol*, 2018;36:1941-1948.
13. FERREIRA AR, DI MEGLIO A, PISTILLI B *et al*. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol*, 2019;30:1784-1795.
14. FINN RS, CROWN JP, Ettl J *et al*. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized, pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*, 2016;18:67.
15. VERMA S, HUANG BARTLETT C, SCHNELL P *et al*. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2- Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*, 2016;21:1165-1175.
16. LAHART IM, METSIOS GS, NEVILL AM *et al*. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*, 2015;54:635-654.
17. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Activite-physique/Activite-physique-et-traitement-des-cancers>

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

## I Génétique

# Les signatures génomiques dans les cancers du sein

**RÉSUMÉ :** Les signatures génomiques sont devenues en quelques années un outil indispensable dans la prise en charge des cancers du sein au stade précoce exprimant les récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2. Elles peuvent être considérées comme un biomarqueur permettant, selon la mesure de l'expression d'une sélection de gènes, de déterminer un risque de rechute voire d'évaluer le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Elles sont utilisées en complément des critères classiques cliniques et anatomopathologiques afin de guider l'indication de chimiothérapie adjuvante après un traitement chirurgical.

Les principales signatures utilisées à ce jour sont MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna/PAM50 et Endopredict.



**G. DOUCHET**  
Sénopôle, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le cancer du sein représente un groupe hétérogène de maladies. Cette hétérogénéité se traduit par des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques différentes, et par des pronostics différents. Mais cela se traduit également par des caractéristiques moléculaires différentes.

Il existe depuis longtemps une classification des cancers du sein sur des critères histologiques. Mais, plus récemment, ont été faites des classifications moléculaires des cancers du sein basées sur la mesure de l'expression d'une sélection de gènes. Ces classifications moléculaires ont notamment été décrites par Perou *et al.* dans les années 2000 [1]. Différents sous-groupes moléculaires ont été définis : luminal A et B (représentant principalement les cancers avec expression des récepteurs hormonaux), *basal-like* (souvent triples négatifs) et HER2+ (**fig. 1**). Ces sous-groupes sont eux-mêmes associés à des pronostics différents [2].

C'est également à partir de l'analyse de l'expression d'une sélection de gènes

qu'ont été développées les signatures moléculaires à partir des années 2000. Elles sont actuellement utilisées dans la prise en charge des cancers du sein avec expression des récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2 (RH+ et HER2-) au stade précoce, afin de guider les indications de chimiothérapie adjuvante. Dans cet article, nous verrons les principales signatures génomiques utilisées actuellement et leur place dans la prise en charge des cancers du sein.

### Principe des signatures génomiques

Les signatures génomiques peuvent être considérées comme des biomarqueurs issus de la mesure de l'expression d'une sélection de gènes, ayant un objectif pronostique et parfois prédictif du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein RH+ et HER2- au stade précoce.

Les principales signatures génomiques actuellement utilisées en France sont MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna/

# Génétique

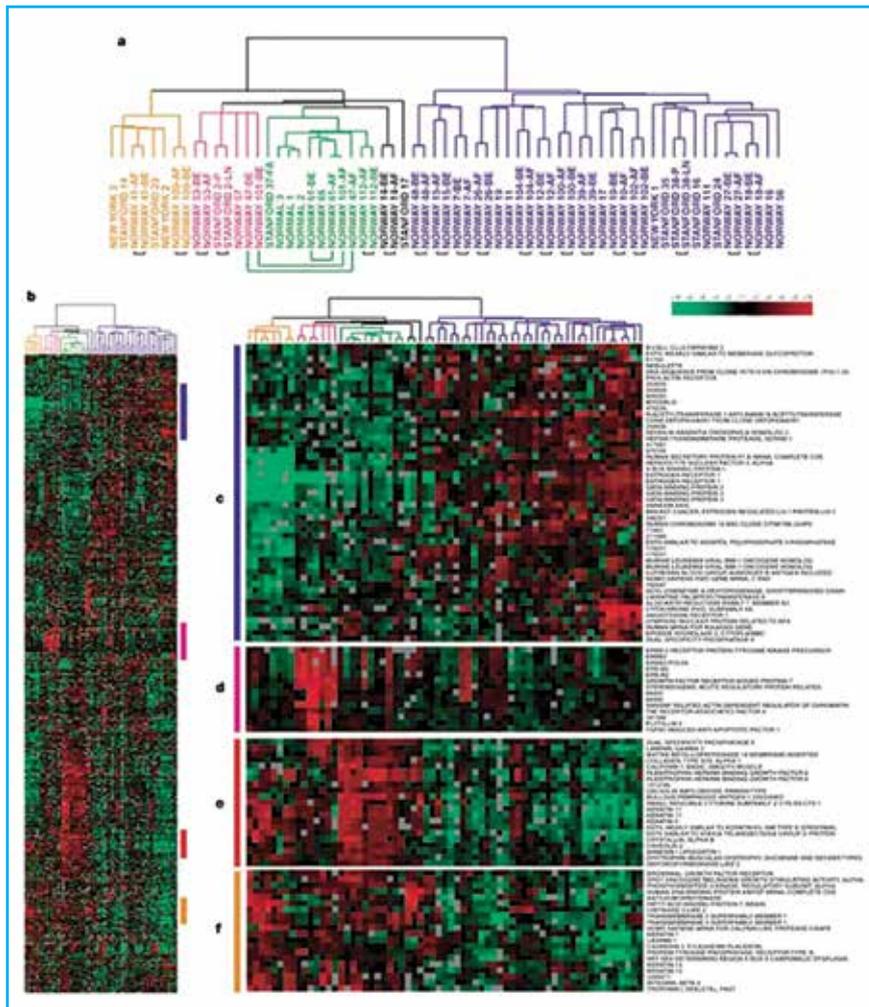


Fig. 1 : Portraits moléculaires des tumeurs du sein (d'après [1]).

PAM50 et Endopredict. Les premières à avoir été développées sont Mammaprint en 2002 et Oncotype Dx quelques années plus tard en 2005. Plus récemment ont été développées PAM50 puis Endopredict.

Elles dépendent de la mesure de l'expression de gènes ayant été sélectionnés. L'expression des différents gènes s'évalue par mesure du transcrite (l'ARN messenger) extrait à partir du tissu tumoral qui, selon les signatures, peut se faire par PCR quantitative ou par des puces à ADN. Le résultat est généralement exprimé sous la forme d'un score ou de façon catégorielle.

Les gènes utilisés par ces signatures génomiques sont généralement impliqués dans la caractérisation, la progression et l'agressivité tumorale. La méthode de sélection des gènes a été différente selon les signatures. Ils varient donc selon les signatures ainsi que leur nombre. Pour la signature Mammaprint par exemple, cette sélection a été faite après l'analyse de l'expression de 25 000 gènes au sein d'un échantillon de tumeurs provenant d'un échantillon de patientes de moins de 55 ans, qui avaient été prises en charge pour un cancer du sein au stade précoce avec des tumeurs dont la taille tumorale était inférieure à 5 cm. Les patientes étaient classées en

groupes pronostiques selon la récidence à 5 ans. Les gènes dont l'expression était le plus significativement corrélée au risque de rechute ont été retenus [3]. Pour Oncotype Dx, la sélection des gènes s'est faite selon la combinaison d'analyse de données de la littérature, de bases de données génomiques et d'expérimentations antérieures.

Le caractère pronostique de ces signatures a pour chacune été montré par des études de validation rétrospectives. Seules Mammaprint et Oncotype Dx ont fait l'objet d'études prospectives, notamment pour évaluer le caractère prédictif du bénéfice de la chimiothérapie.

## 1. Mammaprint

La première signature moléculaire commercialisée, Mammaprint, permet de classer les tumeurs en risque bas ou élevé selon la mesure de l'expression de 70 gènes. La principale étude évaluant cette signature moléculaire est l'étude de phase III MINDACT. Il s'agit de la 1<sup>re</sup> étude évaluant de façon prospective l'intérêt d'un biomarqueur moléculaire dans la décision de chimiothérapie adjuvante. Cette étude incluait 6 693 patientes sans atteinte ganglionnaire ou jusqu'à 3 ganglions [4]. Pour chaque patiente était évalué le risque moléculaire par la signature Mammaprint et le risque clinique selon l'algorithme "Adjuvant Online". Les patientes à bas risque clinique et bas risque moléculaire ne recevaient pas de chimiothérapie adjuvante tandis qu'au contraire, les patientes à haut risque clinique et haut risque biologique en recevaient une. Pour les patientes présentant une discordance entre le risque clinique et le risque moléculaire, une randomisation était faite entre chimiothérapie adjuvante ou non selon le risque clinique ou génomique. L'étude s'est avérée positive sur son critère principal : pour les patientes ayant un haut risque clinique mais un bas risque moléculaire, la survie sans récidence à distance à 5 ans chez les patientes ne recevant

pas de chimiothérapie était de 94,7 % (IC 95 % : 92,5-96,2), or le critère principal était atteint pour une survie sans récurrence à 5 ans  $\geq$  92 %. En analyse en intention de traiter, pour les patientes à haut risque clinique et à bas risque génomique, la survie sans récurrence à distance à 5 ans était de 95,9 % pour celles ayant reçu de la chimiothérapie et de 94,4 % pour celles n'en ayant pas reçu, avec un *hazard ratio* (HR) ajusté de 0,78 (IC 95 % : 0,50-1,21). Cependant, une analyse per-protocole de la survie sans récurrence à 5 ans retrouvait une différence en faveur de la chimiothérapie (90,3 vs 93,3 %,  $p = 0,026$ ), incitant à plus de précautions sur l'interprétation de MammaPrint [5].

## 2. Oncotype Dx

Oncotype Dx, développé quelques années plus tard, dépend de la mesure de l'expression de 21 gènes (16 gènes cibles et 5 gènes de référence) qui, grâce à un algorithme, permet d'aboutir à un score continu entre 0 et 100 (appelé *recurrence score* ou RS) et de classer les tumeurs selon 3 catégories de risque de récurrence (faible, intermédiaire et haut risque). Les seuils utilisés pour définir ces catégories de risque ont été modifiés selon les études, notamment pour l'étude TAILOR X.

Le caractère pronostique d'Oncotype Dx a été retrouvé dans plusieurs études rétrospectives, notamment par l'analyse de patientes incluses dans les essais NSABP-B14 et NSABP-B20 [6]. L'un des points forts de cette signature est d'avoir étudié de façon prospective, dans l'essai TAILOR X, le caractère prédictif du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les patientes ayant un RS intermédiaire (11 à 25). Dans cet essai, 6 711 patientes prises en charge pour un cancer du sein RH+ et HER2- sans atteinte ganglionnaire avec un score RS intermédiaire ont été randomisées entre un traitement antihormonal seul ou une chimiothérapie adjuvante suivie d'un traitement antihormonal. Sur son critère principal, le traitement antihormonal seul était

non inférieur à l'association avec une chimiothérapie adjuvante sur la survie sans progression, avec un HR à 1,08 (IC 95 % : 0,94-1,24 ;  $p = 0,26$ ). Cependant, pour le sous-groupe des patientes de moins de 50 ans, il semblait y avoir tout de même un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [7].

Pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire (de 1 à 3 ganglions atteints) et un RS < 25, le rôle prédictif d'Oncotype Dx sur le bénéfice de la chimiothérapie est également en cours d'étude dans l'essai RxPONDER, ce qui permettra de mieux valider l'intérêt des signatures moléculaires en cas d'atteinte ganglionnaire. En effet, il n'y a à ce jour que des données limitées et rétrospectives sur l'utilisation des signatures génomiques pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire.

## 3. Prosigna/PAM50

Plus récente, la signature génomique Prosigna a été développée sur la base de la signature PAM50 qui permet de classer les cancers du sein selon les sous-types moléculaires décrits par Perou *et al.* en fonction de l'expression de 50 gènes. Elle utilise actuellement une technique de RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) avec un matériel dédié utilisant la technologie Nanostring, afin de déterminer un score de récurrence à 10 ans (ROR) entre 0 et 100 qui classe les tumeurs en 3 groupes pronostiques (bas risque, risque intermédiaire et haut risque). La valeur pronostique de ce score a été retrouvée par différentes études, notamment dans une étude de la population danoise pour des cancers du sein sans atteinte ganglionnaire ou jusqu'à 3 ganglions envahis et par l'analyse de patientes incluses dans les études ABCSG-8 et ATAC [8].

## 4. Endopredict

Endopredict, la plus récente parmi ces signatures génomiques, a été commercialisée en 2011. Elle dépend de

l'expression de 8 gènes liés au cancer et de 3 gènes de référence mesurés par RT-qPCR sur des échantillons de tumeurs fixés et inclus en paraffine, permettant d'obtenir un score entre 0 et 15. La particularité de cette signature est de distinguer 2 groupes de bas et haut risque par l'association de ce score et de critères clinicopathologiques aboutissant au score EP-clin. Elle a également comme particularité d'avoir été développée avec pour objectif de définir un risque de rechute précoce et de rechute tardive.

Le caractère pronostique d'Endopredict a été retrouvé notamment par l'étude de l'essai prospectif ABCSG-8 qui incluait des patientes ménopausées avec un cancer du sein RH+ et HER2- sans atteinte ganglionnaire et traitées par tamoxifène ou létrozole. La survie sans récurrence locale à 10 ans pour les patientes dans la catégorie haut risque était de 91 % et pour les patientes à bas risque de 97,5 % (HR: 1,31 [1,16-1,48] ;  $p < 0,005$ ) [9]. Le caractère pronostique d'Endopredict a également été retrouvé par l'analyse combinée des essais ABCSG-6 et ABCSG-8 et des patientes de l'étude GEICAM [10].

## Place des signatures génomiques actuellement

La population cible des signatures génomiques utilisées dans le cancer du sein actuellement est constituée par les patientes ayant été opérées pour un cancer du sein au stade précoce, exprimant les récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2 (RH+ et HER2-).

Après le traitement chirurgical d'un cancer du sein au stade localisé RH+ et HER2-, se discute en effet un traitement adjuvant. Celui-ci peut comprendre de la radiothérapie, un traitement antihormonal ou encore de la chimiothérapie. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante repose sur l'évaluation des risques de rechute, du bénéfice estimé de la chimiothérapie adjuvante et des

## Génétique

risques liés au traitement. Plusieurs facteurs pronostiques ont depuis longtemps été identifiés pour permettre d'estimer le risque de rechute et évaluer les indications de chimiothérapie adjuvante. Il s'agit principalement de l'âge, la taille tumorale, le grade tumoral, l'atteinte ganglionnaire avec le nombre de ganglions envahis et le statut des récepteurs hormonaux. Mais dans un certain nombre de situations, ces critères ne semblent pas suffisants ni suffisamment discriminants et l'on sait que sont parfois réalisées des chimiothérapies adjuvantes alors qu'il n'y aurait pas eu de rechute du cancer du sein, même sans ce traitement.

Les signatures moléculaires permettent d'apporter une information complémentaire aux critères cliniques et anatomopathologiques classiques pour mieux estimer le risque de rechute ou le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, principalement dans les situations jugées "intermédiaires" sur la base de ces critères. Les études observationnelles montrent que quand l'information apportée par les signatures génomiques change la stratégie thérapeutique, c'est le plus souvent vers une désescalade thérapeutique, devant un risque moléculaire bas, ce qui permet de surseoir au traitement de chimiothérapie adjuvante et donc de limiter les risques des potentiels effets secondaires à court et à long terme des traitements de chimiothérapie [11].

Les recommandations des sociétés savantes ne sont pas tout à fait homo-

gènes concernant la place précise des signatures génomiques dans la prise en charge des cancers du sein et concernant la population cible pour laquelle ce test est indiqué. Elles peuvent également varier concernant la signature à utiliser. On peut citer par exemple les recommandations de la HAS (Haute Autorité de santé), du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et de l'ESMO (European Society for Medical Oncology).

En France, la HAS permet le remboursement des signatures génomiques dans le cadre du RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclature). Les signatures concernées sont Oncotype Dx, Prosigna, MammaPrint et Endopredict. Dans un avis publié en février 2019, elle estime que ces signatures génomiques n'ont pas vocation à se substituer aux critères cliniques et anatomopathologiques dans la décision de réaliser une chimiothérapie adjuvante et doivent être réservées à la population en incertitude décisionnelle. La population définie est donc restreinte aux adénocarcinomes infiltrants entre 1 et 5 cm de diamètre, prioritairement canaux, de statut phénotypique hormonodépendant et HER2-, sans envahissement ganglionnaire ou microscopique, ayant une prolifération intermédiaire (grade 2 histopronostique) et après vérification de l'absence d'indication préalable de chimiothérapie adjuvante sur la base d'autres critères complémentaires tels que l'âge de la patiente ou la présence d'embolies lymphovasculaires. La HAS

considère qu'actuellement, l'utilisation des signatures génomiques ne se fait que dans un cadre de recherche [12].

Les recommandations du NCCN incluent quant à elles l'utilisation des signatures génomiques de façon plus large puisqu'elle concerne les cancers d'une taille tumorale supérieure à 0,5 cm sans atteinte ganglionnaire, de type canalaire, lobulaire, mixte ou micropapillaire (fig. 2). L'utilisation est cependant possible aussi en cas d'atteinte ganglionnaire limitée N1 (1 à 3 ganglions envahis) mais la recommandation du NCCN est alors moins forte, en attendant le résultat des études complémentaires et notamment RxPONDER [13].

Pour l'ESMO, les signatures génomiques recommandées sont MammaPrint, Oncotype Dx, Endopredict, Prosigna et la BCI. Elles sont considérées comme une aide pour la décision de chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein de type luminal avec expression des récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2, sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte limitée (N1 soit 1 à 3 ganglions atteints) en combinaison avec les critères cliniques et pathologiques classiques. Mais elles ne sont pas recommandées pour les tumeurs à bas risque clinicopathologique (pT1a, pT1b, de grade 1, forte expression des récepteurs aux œstrogènes et sans atteinte ganglionnaire), ni pour les patientes dont les comorbidités ne permettent de toute façon pas une chimiothérapie, ni pour les sous-types

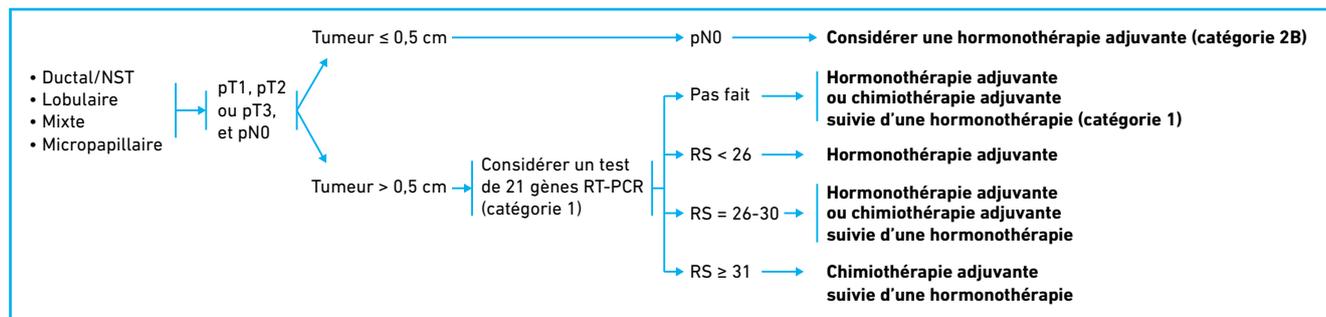


Fig. 2 : Extrait des recommandations du NCCN version 4, 2020.

histologiques particuliers comme le carcinome papillaire encapsulé de bas grade, le carcinome papillaire solide, le carcinome tubulaire invasif, ni pour les patientes ayant une atteinte de 1 à 3 ganglions envahis associée à d'autres facteurs de risques clinicopathologiques ou à une atteinte ganglionnaire à partir de 4 ganglions [14].

## ■ Conclusion

Les signatures moléculaires sont donc un outil de plus en plus indispensable dans la prise en charge des cancers du sein RH+ et HER2- au stade précoce pour guider l'indication d'un traitement de chimiothérapie adjuvante. Des données à plus long terme seront cependant utiles pour conforter et préciser leur utilisation et le résultat des études prospectives incluant des patientes avec une atteinte ganglionnaire sont très attendus. Elles pourraient également trouver leur place dans d'autres indications, par exemple pour discuter un renforcement ou une prolongation d'un traitement antihormonal.

## BIBLIOGRAPHIE

- PEROU CM, SØRLIE T, EISEN MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000;406:747-752.
- SØRLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS*, 2001;98:10869-10874.
- MOOK S, VAN'T VEER LJ, RUTGERS EJT *et al.* Individualization of therapy using Mammaprint: from development to the MINDACT Trial. *Cancer Genomics Proteomics*, 2007;4:147-155.
- CARDOSO F, VAN'T VEER LJ, BOGAERTS J *et al.* 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2016;375:717-729.
- LANGE S, SCHEIBLER F, FLEER D *et al.* Interpretation of the results of the MINDACT study and consequent recommendations in the updated ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2018;36:429-430.

## POINTS FORTS

- Les signatures moléculaires sont des biomarqueurs issus de la mesure de l'expression d'une sélection de gènes d'intérêt.
- Elles sont utilisées pour la prise en charge des cancers du sein au stade précoce ayant une expression des récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2.
- Elles permettent de guider l'indication de chimiothérapie adjuvante pour cette population de patientes, en complément des critères cliniques et anatomopathologiques classiques.
- Quand le résultat des signatures génomiques impacte la prise en charge thérapeutique, c'est le plus souvent dans le sens d'une désescalade thérapeutique.

- MAMOUNAS EP, TANG G, FISHER B *et al.* Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*, 2010;28:1677-1683.
- SPARANO JA, GRAY RJ, MAKOWER DF *et al.* Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*, 2018;379:111-121.
- GNANT M, FILIPITS M, GREIL R *et al.* Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*, 2014;25:339-345.
- FITZAL F, FILIPITS M, RUDAS M *et al.* The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer*, 2015;112:1405-1410.
- DUBSKY P, BRASE JC, JAKESZ R *et al.* The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*, 2013;109:2959-2964.
- GLIGOROV J, PIVOT XB, JACOT W *et al.* Prospective clinical utility study of the use of the 21-gene assay in adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive

early invasive breast cancer: results from the SWITCH Study. *Oncologist*, 2015;20:873-879.

- Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 May 11]. Available from: [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation)
- GRADISHAR WJ, ANDERSON BO, ABRAHAM J. NCCN guidelines index table of contents discussion. *Breast Cancer*, 2019;215.
- CARDOSO F, KYRIAKIDES S, OHNO S *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2019;30:1194-1220.

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

# Oedien®

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

œstrogène + diénogest

Baileul  
LABORATOIRES



Prise en continu :  
28 comprimés

DOUBLE  
INDICATION<sup>(1)</sup>

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

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

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

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

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

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

\*Commercialisation de l'Erythromycine Baileul en 1991.

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