

réalités

n° 206

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Risque des molécules antipsoriasiques chez la femme en âge de procréer : avons-nous toutes les assurances ?

Conséquences de l'hormonothérapie adjuvante des cancers du sein sur les suites opératoires après reconstruction mammaire

Comment gérer la prise de poids à la ménopause ?

Que faire des polypes intra-utérins ?

Cancer de l'endomètre et fertilité

Chirurgie bariatrique et tissu osseux



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01.47.00.67.14, Fax: 01.47.00.69.99
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Janvier 2021

n° 206



MÉNOPAUSE

- 3** Comment gérer la prise de poids à la ménopause ?
J.-M. Lecerf

GYNÉCOLOGIE

- 8** Que faire des polypes intra-utérins ?
M. Piketty

CANCÉROLOGIE

- 11** Cancer de l'endomètre et fertilité
M. Koskas

THÉRAPEUTIQUE

- 15** Risque des molécules antipsoriatiques chez la femme en âge de procréer: avons-nous toutes les assurances ?
J. Gottlieb

SÉNOLOGIE

- 19** Conséquences de l'hormonothérapie adjuvante des cancers du sein sur les suites opératoires après reconstruction mammaire
R. Billon

OBÉSITÉ

- 26** Chirurgie bariatrique et tissu osseux
E. Lespessailles

Un encart Livia est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 7.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Ménopause

Comment gérer la prise de poids à la ménopause ?

RÉSUMÉ : La prise de poids à la ménopause n'est pas une fatalité. Elle s'associe à une diminution de la masse maigre liée à l'âge et à une répartition abdomino-viscérale du tissu adipeux liée à la carence hormonale. Elle s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Elle débute avant la ménopause et est liée à une réduction des dépenses énergétiques en raison de la baisse de la masse maigre et de l'activité physique. Sa prise en charge doit comporter des conseils alimentaires et une incitation à accroître l'activité physique. Les régimes alimentaires restrictifs altèrent le comportement alimentaire et réduisent la masse musculaire et osseuse.



J.-M. LECERF

Service de Nutrition & Activité physique,
Institut Pasteur de LILLE.

De nombreuses femmes observent une prise de poids lors de la ménopause et s'en plaignent. Celle-ci est en partie physiologique, même si elle ne concerne pas toutes les femmes. Dans la mesure où elle est associée à une augmentation du risque cardiométabolique si elle concerne le tissu adipeux abdomino-viscéral, il est légitime de la prendre en considération. Toutefois, il convient d'être attentif aux conséquences négatives des régimes restrictifs sur le plan comportemental et sur le plan ostéo-musculaire.

La prise de poids à la ménopause

L'augmentation du poids comme de l'indice de masse corporelle (IMC) ne

survient pas à la ménopause : elle commence avant et se poursuit après, en moyenne. Davies [1] avait montré que le gain de poids commence 17 années avant la ménopause et se poursuit 22 ans après, avec une augmentation de 0,43 % par an, avec ou sans traitement hormonal substitutif. Dans une cohorte de 543 femmes de 42-52 ans suivies 6 ans avec 7 mesures anthropométriques, le gain de poids est de 0,6 % par an, celui de l'IMC est de 0,7 % par an, mais le tour de taille augmente de 1 % par an (de façon très corrélée à l'âge ovarien), tandis que la masse grasse augmente de 1,6 % et la masse maigre diminue de 0,18 % par an (*tableau I*) [2].

En réalité donc, l'augmentation du poids ne débute pas à la ménopause, elle se poursuit avec elle et est associée :

	/an	Total sur 6 ans
Poids	+0,6 % (0,5 kg)	+3,4 % (+2,9 kg)
Taille	-0,064 cm	-0,38 cm
IMC	+0,7 %	+4 % (+1,2 kg/m ²)
Tour de taille	+1 %	+6,2 % (+5,7 cm)
Masse grasse	+1,6 % (+ 0,57 kg)	+10,1 % (+3,4 kg)
Masse maigre	-0,18 %	-1,08 % (-0,23 kg)

Tableau I : Évolution du poids et de la composition corporelle lors de la ménopause [3].

I Ménopause

- à une modification de la composition corporelle (rapport masse maigre/masse grasse) avec une diminution de la masse maigre qui commence dès l'âge de 20 ans et s'accélère après 50 ans ;
- à une modification de la distribution du tissu adipeux avec une augmentation de l'adiposité abdominale, indépendamment de l'âge et de la masse grasse.

Les mesures en DEXA ont montré une augmentation importante de la graisse abdominale sous-cutanée et périviscérale entre 30 et 69 ans se traduisant par une nette augmentation de la graisse du tronc lors de la préménopause et se stabilisant.

Les facteurs de la prise de poids

La diminution de la masse maigre est un facteur majeur de réduction des dépenses énergétiques puisque la masse cellulaire active, et donc en partie la masse maigre, est le principal effecteur du métabolisme de base. C'est donc plutôt un mécanisme lié au vieillissement. Cela étant, il a été montré que l'insuffisance ovarienne (induite par un traitement avec des antagonistes de la GnRH) entraînait une diminution de la dépense énergétique [3]. L'étude longitudinale de la *Monet Group Study*, avec une (petite) cohorte de 102 femmes préménopausées ($49,9 \pm 1,9$ ans) suivies 5 ans et ayant initialement un IMC normal ($23,3 \pm 2,2$ kg/m²), a confirmé une augmentation de la masse grasse tronculaire et viscérale, et a montré que les dépenses énergétiques totales diminuaient d'environ 200 Kcal/j essentiellement par diminution de l'activité physique [4].

Quant aux apports alimentaires, dans cette même étude, après exclusion des sous-évaluateurs, contrairement aux attentes, les apports lipidiques et protidiques diminuent chez celles qui deviennent ménopausées pendant l'étude (période de transition). Les apports énergétiques et glucidiques

baissent dès le début de l'étude chez celles qui, au bout de 5 ans, ne seront pas encore ménopausées. Malgré cela, l'envie de manger, la faim et la recherche de nourriture s'accroissent pendant la transition ménopausique, tandis que la satiété (période de non-faim) diminue [5]. La prise de poids s'inscrirait donc davantage dans un processus de vieillissement physiologique accentué par l'insuffisance ovarienne ménopausique. Toutefois, il existe une hétérogénéité considérable : certaines femmes ne prennent pas de poids à la ménopause (même si leur composition corporelle change), d'autres en prennent beaucoup, d'autres enfin avaient déjà un surpoids ou une obésité préexistante à la ménopause et, selon les cas, cela va ou non s'accroître.

Tout ce qui est susceptible de modifier la balance énergétique peut contribuer à une prise de poids supérieure à la moyenne, le tout favorisé ou non par une prédisposition génétique. Facteurs psychologiques, tendances dépressives, fatigue, stress, rythmes de sommeil et de travail peuvent aussi avoir un impact important sur les prises alimentaires et sur l'activité physique. Les modifications du microbiote peuvent également accroître la rétention d'énergie et la composante inflammatoire liée au surpoids. Le stress social (stress négatif, avec la sensation de se sentir non valorisé) peut en outre avoir un impact direct sur l'adiposité abdominale : en effet, la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut stimuler, *via* l'ACTH, la production de cortisol *in situ* au niveau du tissu adipeux périviscéral équipé en 11 β OH-dés-hydrogénase et capable de fabriquer du cortisol à partir de la cortisone, et par là accélérer la prolifération adipocytaire viscérale.

Conséquences du gain de poids à la ménopause

Les conséquences pour la santé dépendent de nombreux facteurs. Il

est établi, depuis maintenant une trentaine d'années, que l'obésité tronculaire, notamment liée à une adiposité périviscérale intra-abdominale, favorise l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, les perturbations du métabolisme lipidique (avec augmentation des triglycérides, baisse du cholestérol, LDL petites et denses), l'hypertension artérielle, le tout s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome métabolique entraînant un surrisque cardiométabolique. L'étude *Inter Heart* avait bien montré d'ailleurs qu'après ajustement sur le rapport taille sur hanche le risque d'infarctus du myocarde lié à l'obésité diminuait (et disparaissait après ajustement sur les autres facteurs de risque), tandis que le risque d'infarctus du myocarde lié au rapport taille/hanche était de 2,52 après ajustements multiples [6].

Chez les femmes ménopausées, il est bien connu que l'adiposité intra-abdominale altère le profil lipidique, conjointement avec l'augmentation de la masse grasse et la baisse de la masse maigre. Plus que l'âge, la prise de poids à la ménopause est le principal facteur prédictif d'hypertension, et le tour de taille comme le rapport taille/hanche sont indépendamment associés au risque coronarien chez les femmes de 40-65 ans, avec respectivement un risque relatif de 3,06 pour un tour de taille > 96,5 cm et de 3,25 pour un rapport taille/hanche de plus de 0,88.

Y a-t-il des facteurs protecteurs ?

Outre l'inégalité métabolique liée à des facteurs génétiques et à la composition du microbiote, il est clair qu'il existe des facteurs protecteurs liés au mode de vie. Dans une étude menée chez 4 654 femmes préménopausées suivies pendant 8 ans, quel que soit l'IMC, l'activité physique a un effet favorable sur le poids, à la baisse, et ce d'autant plus que l'augmentation de l'activité physique observée a une durée plus longue. L'effet de l'activité physique est

plus important pour un IMC supérieur à 30 kg/m² que pour un IMC compris entre 25-30 ou inférieur à 30 kg/m². Sur 8 ans, la perte de poids atteint en moyenne 8 kg pour plus de 30 minutes d'activité quotidienne chez les femmes ayant initialement un IMC > 30 kg/m². À l'inverse, lorsque l'activité physique diminue sur cette période de 8 ans, le poids augmente de 2 à 8 kg selon l'IMC de départ [7].

Parmi les autres facteurs protecteurs, il faut souligner le rôle clairement favorable de la consommation de produits laitiers. Dans l'étude *Women Health Initiative*, menée chez 18 438 femmes de plus de 45 ans ayant initialement un IMC compris entre 16 et 25 kg/m² et suivies durant 11,2 ans, la consommation de produits laitiers est associée à une moindre prise de poids [8]. Le suivi de la cohorte américaine des nurses (infirmières) a concerné l'analyse du gain de poids en fonction des changements alimentaires observés : la consommation de fromage a un effet neutre, de même que celle de lait entier, tandis que l'augmentation de la consommation de yaourt a un effet inverse sur le poids, avec une perte moyenne de 1 kg [9]. L'étude PREDIMED avait d'ailleurs montré une diminution significative de tous les critères du syndrome métabolique associée à la consommation de yaourt au lait entier (excepté de la pression artérielle pour la consommation totale de yaourt ou de yaourt au lait écrémé) [10].

Conséquences de la perte de poids

Les bénéfices de la perte de poids paraissent positifs. Est-ce toujours aussi évident ?

1. Sur la santé cardiovasculaire

L'étude *Women Healthy Lifestyle Project* [11, 12] avait pour objectif d'empêcher la prise de poids à la ménopause et de réduire le tour de taille. Pour cela, des conseils nutritionnels avec

réduction des apports en graisses saturées et augmentation de l'activité physique ont été prodigués au groupe actif. Effectivement, une réduction du poids et du tour de taille a été observée par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une moindre progression de l'athérosclérose alors que celle-ci a progressé dans le groupe témoin.

L'étude *Women Health Initiative* a enrôlé 48 839 femmes (IMC moyen 29 kg/m²) de 62,3 ans, réparties dans deux groupes. Le premier a reçu des consignes de réduction importante des apports lipidiques. Malheureusement, aucun effet n'a été obtenu sur le risque cardiovasculaire, ni sur les maladies cardiovasculaires, ni sur les accidents cérébrovasculaires ou les cardiopathies ischémiques [13]. Dans le sous-groupe des femmes ayant des antécédents cardiovasculaires, une augmentation importante des événements cardiovasculaires a été observée, et ce y compris dans une analyse plus tardive [14]. Il est probable que cela soit lié à l'augmentation des apports glucidiques qui induit un profil lipidique moins favorable avec des CDL petites et denses, une élévation des triglycérides et une baisse des HDL en cas de régime hyperglucidique hypolipidique.

Le bénéfice favorable de l'étude *Women Healthy Lifestyle Project* pourrait surtout être lié à la promotion de l'activité physique ainsi qu'en témoigne la diminution

POINTS FORTS

- La prise de poids à la ménopause commence avant celle-ci.
- Elle s'associe à une modification de la composition corporelle avec une diminution de la masse maigre et à une modification de la répartition du tissu adipeux au profit du tissu adipeux abdomino-viscéral.
- La prise en charge et la prévention passent par une augmentation de l'activité physique et des conseils alimentaires.
- Les régimes restrictifs sont déconseillés.

du tour de taille, un marqueur majeur du risque cardiometabolique. D'ailleurs, dans l'étude *Women Health Initiative*, chez 73 743 femmes de 50-79 ans suivies pendant 5,9 ans, une marche vigoureuse est associée à une réduction du risque cardiovasculaire même pour une faible durée (1-100 minutes/semaine) comparativement à une absence de marche ou d'activité physique vigoureuse [15]. La promotion de l'activité physique est sans doute la mesure la plus importante, tant pour le poids que pour le risque cardiovasculaire.

2. Sur la masse grasse et la reprise de poids

Dans une étude d'intervention, chez 78 femmes ménopausées de 50-70 ans ayant un IMC compris entre 25 et 40 kg/m² et un tour de taille de plus de 88 cm, une diététique associée ou non à une activité physique (plus ou moins intense) avec une réduction de 400 Kcal/j par rapport à la dépense énergétique a entraîné au bout de 5 mois une perte de poids de 11,5 kg (-8,2 kg de masse grasse et -3,6 kg de masse maigre) [16]. Au bout de 12 mois, pour celles qui avaient repris plus de 2 kg, la reprise de masse grasse était de +26 % et celle de masse maigre de +6 % seulement. De sorte que les auteurs ont calculé qu'une perte de 1 kg de graisse est associée à une diminution de 260 g du muscle et à une reprise de 120 g de muscle seulement.

I Ménopause

3. Sur la santé osseuse et musculaire

La perte de poids à la ménopause peut avoir d'autres conséquences à prendre en considération, notamment sur la masse maigre, en particulier sur la masse osseuse. Une étude ancienne [17] avait montré, dans une petite cohorte de femmes ménopausées, comparativement à 46 témoins, qu'une perte de poids de 2 % de l'excès pondéral, associée à un régime riche en fibres, induisait une diminution importante de la densité minérale osseuse lombaire (-4,8 % vs -2,5 %) au bout de 6 mois, non corrigée lors du retour au poids initial 6 mois plus tard.

L'étude *Women's Healthy Lifestyle Project* a été menée auprès de 373 femmes de 44-50 ans non ménopausées : un groupe a reçu des conseils diététiques associés à une activité physique, l'autre groupe étant témoin. Au bout de 54 mois, la perte de poids était de -0,4 kg dans le groupe intervention et le poids avait augmenté de 2,6 kg dans le groupe témoin. La perte de masse osseuse était de 0,20 % dans le groupe intervention et de 0,03 %/an dans le groupe témoin. En cas de traitement hormonal substitutif, les chiffres concernant la perte de masse osseuse étaient comparables [18].

D'autres études ont confirmé l'effet délétère des régimes amaigrissants sur l'os, mais cet effet délétère est atténué ou disparaît en cas d'apports élevés en calcium [19].

■ Prévention et prise en charge

Plusieurs études ont montré que l'adhésion à un régime d'inspiration méditerranéenne était associée à une réduction du risque de surpoids et d'obésité, à un meilleur profil cardiométabolique et à une amélioration des symptômes de la ménopause. Celui-ci comprend une part importante de fruits et de légumes, la consommation de céréales complètes sources de fibres, de légumes secs, une

consommation modérée de viande et produits carnés, une consommation de produits laitiers fermentés et l'usage d'huile d'olive et d'épices [20, 21]. La promotion de l'activité physique est aussi un élément primordial car elle s'oppose à la réduction de la masse maigre, contribue au maintien de la masse osseuse, accroît les dépenses énergétiques et permet de négativer plus aisément la balance énergétique.

En effet, la prise en charge doit rester prudente en ce qui concerne les mesures diététiques afin d'éviter les effets indésirables de la restriction. À partir des habitudes alimentaires et du mode de vie de la patiente, on s'attachera à lui proposer des changements réalistes pas à pas. Sur le plan métabolique, une perte de poids de 5 % suffit à apporter des améliorations significatives en termes de risque cardiométabolique.

Un soutien psychologique et une écoute bienveillante, une lutte contre le stress par des techniques adaptées de relaxation, sophrologie, yoga, des exercices de cohérence cardiaque et de respiration abdominale, une approche de pleine conscience du type Vittoz et une écoute des sensations alimentaires sont aussi importants que les conseils alimentaires eux-mêmes.

En cas d'obésité (IMC > 30 kg/m²), un avis spécialisé peut être nécessaire. Il convient d'éviter les régimes restrictifs sauvages et les exclusions répétées inappropriées. La prise en charge médicale des facteurs de risque cardiovasculaire ne doit pas être négligée, sans omettre la prévention de l'ostéoporose ménopausique.

■ Conclusion

La ménopause est une période durant laquelle de nombreuses femmes prennent du poids. L'âge, la réduction d'activité physique et la carence hormonale jouent des rôles synergiques

pour rendre compte, d'une part, de la réduction de la masse maigre au profit de la masse grasse et, d'autre part, de la modification de la répartition du tissu adipeux au profit du tissu adipeux intra-abdominal. Celui-ci est largement responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire. La prévention et la prise en charge passent surtout par le maintien ou l'augmentation de l'activité physique associée à une alimentation équilibrée ne négligeant pas les produits laitiers.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES KM, HEANEY RP, RECKER RR *et al.* Hormones, weight change and menopause. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001;25:874-879.
2. SOWERS M, ZHENG H, TOMEY K *et al.* Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:895-901.
3. DAY DS, GOZANSKY WS, VAN PELT RE *et al.* Sex hormone suppression reduces resting energy expenditure and {beta}-adrenergic support of resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3312-3317.
4. DUVAL K, PRUD'HOMME D, RABASA-LHORET R *et al.* Effects of the menopausal transition on energy expenditure: a MONET Group Study. *Eur J Clin Nutr*, 2013;67:407-411.
5. DUVAL K, PRUD'HOMME D, RABASA-LHORET R *et al.* Effects of the menopausal transition on dietary intake and appetite: a MONET Group Study. *Eur J Clin Nutr*, 2014;68:271-276.
6. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet (London, England)*, 2005;366:1640-1649.
7. MEKARY RA, FESKANICH D, MALSPEIS S *et al.* Physical activity patterns and prevention of weight gain in premenopausal women. *Int J Obes (Lond)*, 2009;33:1039-1047.
8. RAUTIAINEN S, WANG L, LEE IM *et al.* Dairy consumption in association with weight change and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2016;103:979-988.

9. MOZAFFARIAN D, HAO T, RIMM EB *et al.* Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*, 2011;364:2392-2404.

10. SANTIAGO S, SAYÓN-OREA C, BABIO N *et al.* Yogurt consumption and abdominal obesity reversion in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015;26:468-475.

11. KULLER LH, SIMKIN-SILVERMAN LR, WING RR *et al.* Women's Healthy Lifestyle Project: A randomized clinical trial: results at 54 months. *Circulation*, 2001;103:32-37.

12. WILDMAN RP, SCHOTT LL, BROCKWELL S *et al.* A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:579-585.

13. HOWARD BV, VAN HORN L, HSIA J *et al.* Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 2006;295:655-666.

14. PRENTICE RL, ARAGAKI AK, VAN HORN L *et al.* Low-fat dietary pattern and cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2017;106:35-43.

15. MANSON JE, GREENLAND P, LACROIX AZ *et al.* Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*, 2002;347:716-725.

16. BEAVERS KM, LYLES MF, DAVIS CC *et al.* Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women? *Am J Clin Nutr*, 2011;94:767-774.

17. AVENELL A, RICHMOND PR, LEAN ME *et al.* Bone loss associated with a high fibre weight reduction diet in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr*, 1994;48:561-566.

18. PARK HA, LEE JS, KULLER LH *et al.* Effects of Weight Control during the Menopausal Transition on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:3809-3815.

19. RIEDT CS, SCHLUSSEL Y, VON THUN N *et al.* Premenopausal Overweight Women Do Not Lose Bone During Moderate Weight Loss With Adequate or Higher Calcium Intake. *Am J Clin Nutr*, 2007;85:972-980.

20. PAPAVALAGELIS C, AVGERAKI E, AVOGUELA A *et al.* Dietary patterns, Mediterranean diet and obesity in postmenopausal women. *Maturitas*, 2018;110:79-85.

21. PUGLIESE G, BARREA L, LAUDISIO D *et al.* Mediterranean diet as tool to manage obesity in menopause: A narrative review. *Nutrition*, 2020;79-80:110991.

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

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

Médecin : 1 an : 35 € 2 ans : 60 €

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n° _____
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : _____ Cryptogramme : _____

Signature: _____

I Gynécologie

Que faire des polypes intra-utérins ?

RÉSUMÉ : Un polype endométrial doit être recherché chez des patientes symptomatiques, infertiles et/ou dans des situations spécifiques comme la prise de tamoxifène. En cas de découverte fortuite chez une patiente de moins de 35 ans, asymptomatique et fertile, l'indication d'une polypectomie est discutable. Dans tous les autres cas, et selon les facteurs de risque (ménopause, âge supérieur à 60 ans, obésité, HTA, tamoxifène et/ou métrorragies), un polype doit être réséqué. Chez les patientes hypofertiles, la polypectomie améliore la fertilité (spontanée et par AMP) et diminue le taux de fausse couche précoce.



M. PIKETTY
Gynécologue-Obstétricien,
SAINT-RÉMY-DE-PROVENCE.

La prévalence des polypes intra-utérins est difficile à évaluer dans la population générale. Ils semblent pourtant impliqués dans 50 % des hémorragies génitales et chez 35 % des patientes infertiles [1]. On retrouve également des polypes endométriaux chez 40,1 % des femmes traitées par tamoxifène [2]. À l'inverse, certains polypes endométriaux sont de découverte fortuite : selon Dreisler *et al.*, 82 % des patientes porteuses de polype sont asymptomatiques [3]. Quelle décision prendre dans chacune de ces situations ?

■ Polypes symptomatiques

Les signes évocateurs de polype endométrial peuvent être des saignements génitaux (métrorragies et/ou ménorragies) mais également des douleurs pelviennes à type de contractions utérines. Il s'agit alors de douleurs d'expulsion, pour un ou des polype(s) souvent volumineux ou implantés dans le tiers inférieur de la cavité utérine, voire même accouchés par le col. L'échographie pelvienne, affinée par l'échophonographie pour certains opérateurs, permet de suspecter fortement un polype [4], dont la présence demande à être confirmée de façon formelle par une hystérocopie diagnostique avant d'envisager un geste chirurgical.

En cas de symptomatologie invalidante, l'indication de polypectomie est indiscutable, comme pour toute la chirurgie fonctionnelle.

■ Fertilité

Certains échecs d'implantation pourraient être dus à des pathologies utérines, dont les polypes. La prévalence des polypes chez les femmes hypofertiles est variable selon les séries. Pour de Placido, dans une étude prospective randomisée chez 950 patientes infertiles, 24 % des femmes présentaient un polype [5] contre seulement 6 % pour Fatemi [6]. Le rôle du polype endométrial sur l'infertilité n'est pas clairement identifié [7, 8]. Cependant, la résection hystérocopique d'un polype semble améliorer nettement la fertilité spontanée (jusqu'à 50 % de grossesses spontanées dans les 6 mois qui suivent la chirurgie [9, 10]) et obtenue par AMP (22,4 % initialement *versus* 30,4 % après polypectomie [11]).

Ainsi, pour de nombreuses équipes, une polypectomie systématique avant FIV serait indiquée [12]. Certaines études ont également mis en exergue une diminution du taux de fausses couches spontanées (FCS) : après des FIV "polype en place", 27,3 % de FCS ont été observées alors que, suite à une polypectomie, le taux de FCS n'était plus que de 14 % [12].

POINTS FORTS

- Un bilan hystéroscopique de la cavité utérine s'impose en cas de symptomatologie évocatrice de polype, d'infertilité ou de suspicion échographique.
- Un polype symptomatique doit être réséqué.
- Un polype asymptomatique peut être laissé en place avant 35 ans mais doit être opéré à tout âge en cas d'obésité, d'HTA ou de ménopause (surtout après 60 ans).
- Un polype asymptomatique chez une patiente infertile doit être réséqué.
- Il est fortement conseillé de réséquer le polype endométrial d'une femme sous tamoxifène, en particulier s'il occasionne des métrorragies.

Polypes asymptomatiques et risque de malignité

L'incidence de transformation maligne des polypes endométriaux est inférieure à celle des polypes vésicaux, coliques et oropharyngés [13]. Chez les patientes asymptomatiques, l'indication chirurgicale sera donc discutée au cas par cas [14]. L'aspect hystéroscopique permet dans un premier temps de guider l'opérateur (*fig. 1 à 3*).

Selon Baiocchi, le risque de malignité est majeur chez les patientes "âgées", ménopausées et hypertendues [15], mais il est proche de zéro à 40 ans. À l'inverse, pour une équipe américaine, le risque de

malignité avant 35 ans s'élève à 2 % [16]. Les chiffres augmentent jusqu'à 15-20 % avant 60 ans et sont encore plus élevés au-delà, en corrélation directe avec le statut ménopausique [17].

D'après Baiocchi [15], la symptomatologie hémorragique n'est pas significativement corrélée au potentiel malin du ou des polypes, mais pour Ferrazzi la prévalence d'un cancer endométrial chez les patientes ménopausées est 10 fois supérieure si celles-ci souffrent de métrorragies en comparaison aux patientes asymptomatiques. En pratique, d'après une revue de la littérature portant sur 70 études [18], il semble préférable de réséquer les polypes chez les patientes ménopausées

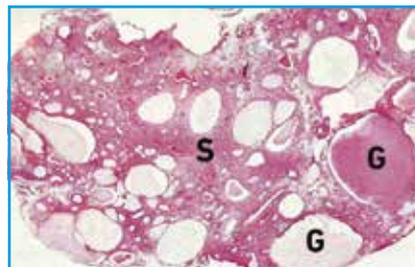


Fig. 2 : Coupe anatomopathologique d'un polype bénin : dilatations kystiques glandulaires (G) au sein d'un stroma endométrial lâche (S).



Fig. 3 : Polype nécrotique à réséquer.

afin d'éviter une évolution vers une pathologie maligne. Enfin, une étude récente de Jiang rappelle les autres facteurs de risque comme l'obésité, le diabète et le syndrome des ovaires polykystiques [19].

■ Cas particulier du tamoxifène

Trente pour cent des patientes ménopausées et traitées par tamoxifène développent un polype endométrial, le plus souvent asymptomatique [20], ce qui ne justifie pas sa résection d'emblée. Les risques de diagnostiquer une hyperplasie atypique (*fig. 4 et 5*) ou un cancer endométrial sont significativement augmentés en cas de saignement utérin, sans influence de l'âge, de la durée de traitement ni de l'indice de masse corporelle [21]. En effet, le tamoxifène favorise le développement d'une hyperplasie de l'endomètre, parfois polypoïde, les atypies, ainsi que le cancer de l'endomètre [15-22]. Le diagnostic de polype endométrial au cours



Fig. 1 : Polypes d'aspect banal.

Gynécologie



Fig. 4 : Hypertrophie polypoïde/hyperplasie complexe atypique.

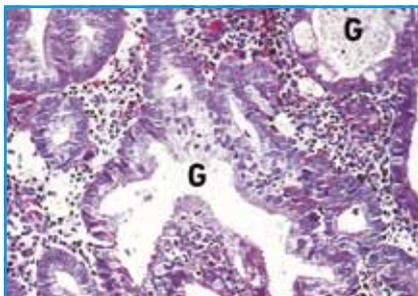


Fig. 5 : Coupe anatomopathologique d'une hyperplasie atypique: les glandes (G) sont très nombreuses et compactes (atypie architecturale), les cellules glandulaires sont anormales (atypie glandulaire).

d'un traitement par tamoxifène impose *a minima* sa surveillance régulière et, selon certains, une résection chirurgicale soit systématique, soit en cas de métrorragies associées [15-21].

Conclusion

Il est nécessaire de rechercher un polype chez les patientes symptomatiques, infertiles ou traitées par tamoxifène. Après un diagnostic de certitude, ou en cas de découverte fortuite, se pose la question d'une exérèse chirurgicale. Chez une patiente asymptomatique, fertile, âgée de moins de 35 ans, la polypectomie n'est pas indiquée en l'absence d'autre facteur de risque. En effet, le potentiel de malignité semble extrêmement faible dans ces circonstances, à condition que le polype ait été visualisé par hystérocopie diagnostique et présente, tout comme

l'endomètre, un aspect banal. Dans tous les autres cas, et selon certains critères (âge supérieur à 60 ans, obésité, HTA, traitement par tamoxifène, métrorragies), un polype doit être réséqué, même chez une patiente asymptomatique. En ce qui concerne les patientes infertiles, la polypectomie semble être une chirurgie d'optimisation gravidique, avant grossesse spontanée et par AMP.

BIBLIOGRAPHIE

1. NIJKANG NP, ANDERSON L, MARKHAM R *et al.* Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*, 2019;7:2050312119848247.
2. LEE M, PIAO J, JEON MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*, 2020;61:317-322.
3. DREISLER E, STAMPE S, IBSEN PH *et al.* Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009;33:102-108.
4. LA SALA GB, BLASI I, GALLINELLI A *et al.* Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol*, 2011;63:421-427.
5. DE PLACIDO G, CLARIZIA R, CADENTE C *et al.* Compliance and diagnostic efficacy of mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in infertility investigation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007;135:83-87.
6. FATEMI HM, KASIUJ JC, TIMMERMANS A *et al.* Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 2010;25:1959-1965.
7. MOLLO A, STILE A, ALVIGGI C *et al.* Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role? *Fertil Steril*, 2011;96:1209-1212.
8. RACKOW BW, JORGENSEN E, TAYLOR HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril*, 2011;95:2690-2692.
9. BOSTEELS J, VAN WESSEL S, WEYERS S *et al.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;12:CD009461.
10. LIENG M, ISTRÉ O, QVIGSTAD E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010;89:992-1002.
11. LASS A, WILLIAMS G, ABUSHEIKHA N *et al.* The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet*, 1999;16:410-415.
12. AFIFI K, ANAND S, NALLAPETA S *et al.* Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010;151:117-121.
13. TANOS V, BERRY KE, SEIKKULA J *et al.* The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*, 2017;43:7-16.
14. SAVELLI L, DE IACO P, SANTINI D *et al.* Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:927-931.
15. BAIOCCHI G, MANCI N, PAZZAGLIA M *et al.* Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:462.e1-4.
16. HILEETO D, FADARE O, MARTEL M *et al.* Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol*, 2005;3:8.
17. ADOMAITIENE L, NADISAUSKIEN R, NICKKO-AMIRY M *et al.* Proliferation in Postmenopausal Endometrial Polyps-A Potential for Malignant Transformation. *Medicina (Kaunas)*, 2019;55:543.
18. LEE SC, KAUNITZ AM, SANCHEZ-RAMOS L *et al.* The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010;116:1197-1205.
19. JIANG T, YUAN Q, ZHOU Q *et al.* Do endometrial lesions require removal? A retrospective study. *BMC Women's Health*, 2019;19:61.
20. HANN LE, GHESS CS, BACH AM *et al.* Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 1997;168:657-661.
21. LEE M, PIAO J, JEON MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*, 2020;61:317-322.
22. NEGOITA M, TERINTE C, MIHAILOVICI MS. [Tamoxifen and endometrial pathology]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2010;114:1114-1117.

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

Cancérologie

Cancer de l'endomètre et fertilité

RÉSUMÉ : Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France avec plus de 8 000 nouveaux cas par an. Ses facteurs de risque sont bien identifiés et essentiellement en rapport avec une hyperestrogénie "constitutionnelle" (nulliparité, obésité). Mais l'hyperestrogénie peut également être induite par les traitements hormonaux de l'infertilité qui constitue en soi un facteur de risque de cancer de l'endomètre.

Il n'est pas exceptionnel que le cancer de l'endomètre soit diagnostiqué chez des femmes jeunes, en âge de procréer. Dans ce cas, son diagnostic est régulièrement posé lors de l'exploration d'une infertilité. Il est possible chez ces patientes et sous certaines conditions de préserver leur fonction gonadique, voire leur fertilité.



M. KOSKAS

Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Bichat-Claude Bernard, PARIS.

Impact de l'(in)fertilité sur le risque de cancer de l'endomètre

1. Infertilité et risque de cancer de l'endomètre

Plusieurs études ont suggéré une corrélation entre nulliparité et risque de cancer de l'endomètre [1]. Toutefois, il est difficile de déterminer si cette corrélation est due à l'infertilité elle-même ou aux autres facteurs associés à l'infertilité.

Une analyse groupée de deux études de cohorte et douze études cas-témoins a montré que les femmes nullipares ont un risque significativement plus élevé de cancer de l'endomètre [2]. Ce risque persistait après ajustement sur l'infertilité (OR = 1,82) et l'infertilité elle-même était également associée à un surrisque de cancer de l'endomètre. En outre, l'influence d'autres possibles facteurs de risque de cancer de l'endomètre a été étudiée. Par exemple, l'anovulation en cas de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été mise en évidence comme facteur de risque chez les femmes nullipares, alors que l'association avec l'endométriose n'était pas statistiquement significative pour le risque de cancer de l'endomètre. Ces données suggèrent que la nulliparité

et l'infertilité contribuent indépendamment au risque de cancer de l'endomètre. Néanmoins, plusieurs limites doivent être mentionnées. En particulier, l'influence du traitement de la fertilité n'a été analysée que chez un petit nombre de patientes alors qu'il pourrait influencer le risque de cancer de l'endomètre [3].

Plus récemment, dans une étude de cohorte nationale, Lundberg *et al.* ont rapporté chez près de 3 millions de femmes suédoises un risque accru de cancer de l'endomètre en cas d'infertilité [4]. Semblable à l'étude sus-citée de Yang *et al.*, l'incidence du cancer de l'endomètre était élevée chez les femmes présentant des troubles ovulatoires, mais pas chez celles atteintes d'endométriose. Ainsi, le surrisque de cancer de l'endomètre semble davantage lié à un dysfonctionnement ovulatoire qu'à l'infertilité en soi. Les principales limites de cette étude étaient les données manquantes pour l'infertilité, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'utilisation d'une contraception orale (CO).

Dans une autre étude récente utilisant des données d'assurance maladie, le risque de développer un cancer gynécologique a été analysé chez 60 000 Américaines infertiles comparées

Cancérologie

POINTS FORTS

- La nulliparité et l'infertilité contribuent indépendamment au risque de cancer de l'endomètre.
- Le surrisque de cancer de l'endomètre semble davantage lié à un dysfonctionnement ovulatoire qu'à l'infertilité en soi.
- Il semble que l'exposition au citrate de clomifène en tant que médicament stimulant les ovaires chez les femmes hypofertiles soit associée à un risque accru de cancer de l'endomètre, en particulier à des doses supérieures à 2000 mg et à un nombre élevé (supérieur à 7) de cycles.
- L'analyse approfondie des données suggère que le facteur de risque clé de cancer de l'endomètre serait l'infertilité et les facteurs menant à et associés à l'infertilité, plutôt que le traitement de l'infertilité lui-même.

à 3 millions de femmes non infertiles consultant un gynécologue pour une consultation de routine [5]. Les femmes infertiles présentaient un surrisque de développer un cancer de l'utérus, persistant après ajustement sur l'âge, la nulliparité, la race, le tabagisme et l'obésité. Une analyse en sous-groupe excluant les patientes atteintes de SOPK et d'endométriose montrait que le risque global de cancers gynécologiques restait plus élevé chez les femmes infertiles, mais pas le risque de cancer de l'endomètre. Ces résultats illustrent l'influence des facteurs de confusion de la reproduction qui doivent être pris en compte dans l'étude de l'association infertilité/cancer de l'endomètre.

2. SOPK et risque de cancer de l'endomètre

Le déséquilibre hormonal causé par l'anovulation en cas de SOPK est associé à une hyperestrogénie relative. Cette dernière peut conduire au développement d'une hyperplasie endométriale et, finalement, d'un cancer de l'endomètre.

Dans une méta-analyse portant sur 919 femmes atteintes de SOPK comparées à 72 054 non-SOPK témoins, Barry *et al.* ont rapporté un risque accru de

cancer de l'endomètre (*Odds ratio* [OR] estimé de 2,79) [6]. Les auteurs ont suggéré que ce surrisque pourrait être lié à la prévalence accrue de l'obésité en cas de SOPK. Plusieurs études intégrant l'IMC comme facteur de confusion n'ont observé aucune association entre SOPK et cancer de l'endomètre [7, 8].

Les difficultés d'analyse entre SOPK et risque de cancer de l'endomètre sont bien illustrées dans une récente revue systématique [9] puisque beaucoup ne prenaient pas en compte l'IMC. De même, l'interprétation des données était également limitée par l'hétérogénéité des études. Certaines études évaluaient le risque de cancer de l'endomètre en cas d'ovaires polykystiques, d'excès d'androgènes et d'anovulation chronique, tandis que d'autres incluaient également des troubles menstruels autres que le SOPK. En outre, des comorbidités telles qu'un diabète, un syndrome métabolique et une résistance à l'insuline n'étaient pas toujours prises en compte. À la lumière de ces difficultés méthodologiques, les auteurs ont conclu que l'association entre SOPK et cancer de l'endomètre est complexe et que de nombreuses questions méthodologiques méritent d'être résolues.

3. PMA et risque de cancer de l'endomètre

En PMA, plusieurs médicaments sont utilisés pour stimuler l'ovulation, y compris des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM) tels que le citrate de clomifène, les gonadotrophines, les agonistes et antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), ainsi que les gonadotrophines chorioniques humaines. Dans la mesure où la nulliparité et certaines causes d'hypofertilité sont reconnues comme des facteurs de risque de cancer de l'endomètre, l'impact propre de ces traitements a fait l'objet d'une méta-analyse totalisant près de 2 millions de patientes et publiée dans la *Cochrane* en 2017 [3].

Dans l'ensemble, la qualité des preuves était faible, en raison d'un risque de biais et de l'absence de randomisation.

Six études éligibles utilisant des femmes hypofertiles comme témoins ont rapporté qu'une stimulation de l'ovulation n'était pas associée à un risque accru de cancer de l'endomètre. Quinze études éligibles utilisant la population générale comme témoin ont trouvé un risque accru après stimulation ovarienne.

Cinq études utilisant des femmes hypofertiles comme comparaison ont rapporté avec le citrate de clomifène un surrisque de cancer de l'endomètre, à des doses élevées et pour un nombre élevé de cycles.

En utilisant des femmes hypofertiles non exposées comme témoins, l'exposition aux gonadotrophines était également associée à un risque accru de cancer de l'endomètre. L'exposition à une combinaison de citrate de clomifène et de gonadotrophines, par rapport à des femmes subfertiles non traitées, n'a montré aucune différence pour le risque de cancer de l'endomètre.

Les auteurs ont conclu que la synthèse des preuves disponibles ne permet pas

de tirer de conclusions solides, en raison de la faible qualité méthodologique des études. Il semble que l'exposition au citrate de clomifène en tant que médicament stimulant les ovaires chez les femmes hypofertiles soit associée à un risque accru de cancer de l'endomètre, en particulier à des doses supérieures à 2000 mg et à un nombre élevé (supérieur à 7) de cycles. Cela pourrait résulter en partie des facteurs de risque sous-jacents chez les femmes qui ont besoin d'un traitement au citrate de clomifène, comme le SOPK, plutôt que d'une exposition au médicament lui-même. Les preuves concernant l'exposition aux gonadotrophines n'étaient pas concluantes.

Toutefois, les causes d'hypofertilité sont des facteurs de risque connus de cancer de l'endomètre, tandis que la grossesse et les pilules contraceptives orales combinées ont un effet protecteur et réduisent significativement le risque de cancer de l'endomètre [10]. Différencier l'effet causal des médicaments utilisés pour traiter l'hypofertilité provenant d'autres causes sous-jacentes, qui peuvent augmenter le risque individuel d'un cancer de l'endomètre, est donc particulièrement difficile.

En résumé, l'analyse approfondie des données suggère que le facteur de risque clé de cancer de l'endomètre serait l'infertilité et les facteurs menant à et associés à l'infertilité, plutôt que le traitement de l'infertilité lui-même.

Impact du traitement du cancer de l'endomètre sur la fertilité

1. Circonstance diagnostique du cancer de l'endomètre chez la femme jeune

La proportion des cas de cancers de l'endomètre avant l'âge de 45 ans est d'environ 5 %, avec une incidence qui augmente dans les pays connaissant en particulier une augmentation de l'incidence de l'obésité [11]. À la différence de la femme ménopausée, chez

laquelle le diagnostic est habituellement porté devant des métrorragies, chez la femme plus jeune le diagnostic est régulièrement posé lors d'un bilan d'infertilité [12, 13].

2. Préservation de la fertilité en cas de cancer de l'endomètre

Certaines patientes avec carcinome de type endométrioïde, sans invasion myométriale ni atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur la base d'une imagerie spécialisée sans recours systématique à la cœlioscopie), peuvent bénéficier d'un traitement préservant leur fertilité. Il est vivement recommandé de prendre avis auprès du registre national PREFERE (<http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere>) qui propose une relecture systématique des lames ayant fait poser le diagnostic de cancer [14].

La patiente doit être informée du caractère non standard de cette prise en charge et accepter un suivi étroit. La résection complète n'est pas indispensable en cas d'atteinte diffuse de la cavité utérine mais, en cas de lésion polypoïde localisée, une résection hystéroscopique macroscopiquement complète incluant la base d'implantation est indiquée.

Le traitement médical standard consiste en un progestatif oral. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel constitue une alternative efficace, qui présente théoriquement l'intérêt d'une délivrance locale de progestatif en réduisant les effets secondaires habituellement observés avec les progestatifs oraux. Toutefois, plusieurs cas rapportés font état de progression avec DIU au lévonorgestrel seul ou de difficulté de surveillance.

Des contrôles hystéroscopique et biopsique trimestriels sont effectués. La grossesse est autorisée une fois la rémission lésionnelle obtenue et vérifiée. Il n'y a pas de contre-indication à une stimulation de l'ovulation [15]. L'hystérectomie est finalement indiquée en cas de progression, de non-rémission à 12 mois et

en cas de succès après accomplissement (ou abandon) du projet de fertilité [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. ALI AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2014;24:384-393.
2. YANG HP, COOK LS, WEIDERPASS E *et al.* Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*, 2015; 112:925-933.
3. SKALKIDOU A, SERGENTANIS TN, GIALAMAS SP *et al.* Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;3:CD010931.
4. LUNDBERG FE, ILIADOU AN, RODRIGUEZ-WALLBERG K *et al.* The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *Eur J Epidemiol*, 2019;34:499-507.
5. MURUGAPPAN G, LI S, LATHI RB *et al.* Risk of cancer in infertile women: analysis of US claims data. *Hum Reprod*, 2019;34:894-902.
6. BARRY JA, AZIZIA MM, HARDIMAN PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014;20:748-758.
7. FEARNLEY EJ, MARQUART L, SPURDLE AB *et al.*; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*, 2010;21:2303-2308.
8. ZUCCHETTO A, SERRAINO D, POLESSEL J *et al.* Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*, 2009;18:316-321.
9. HARRIS HR, TERRY KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*, 2016;2:14.
10. PRAGOUT D, LAURENCE V, BAFFET H *et al.* [Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:834-844.

I Cancérologie

11. SUNG H, SIEGEL RL, ROSENBERG PS *et al.* Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *The Lancet Public Health*, 2019;4:e137-147.
12. GOTLIEB WH, BEINER ME, SHALMON B *et al.* Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2003;102:718-725.
13. RANDALL TC, KURMAN RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*, 1997;90:434-440.
14. QUERLEU D, DARAI E, LECURU F *et al.* [Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017;45:715-725.
15. PARK JY, SEONG SJ, KIM TJ *et al.* Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2013;121:136-142.
16. KOSKAS M, UZAN J, LUTON D *et al.* Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014;101:785-794.

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

Thérapeutique

Risque des molécules antipsoriasiques chez la femme en âge de procréer : avons-nous toutes les assurances ?

RÉSUMÉ : Un désir de grossesse, rarement verbalisé lors des premières consultations, peut rapidement être le sujet de préoccupation d'une patiente atteinte de psoriasis cutané, une fois les plaques prises en charge et la qualité de vie améliorée en conséquence.

La révolution thérapeutique des dernières années a permis de proposer des prises en charge plus personnalisées et nécessite plus de pédagogie auprès de nos patientes pour adapter les traitements de la phase préconceptionnelle, du 1^{er} ou du 3^e trimestre et, bien sûr, de l'allaitement. Cela ne sera réalisable qu'en connaissant parfaitement les limites de chaque molécule utilisée.



J. GOTTLIEB

Service de Médecine interne,
Hôpital Bicêtre, PARIS.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique multifactorielle touchant environ 3 % de la population française. Au sein de ces 2 millions de patients psoriasiques se trouvent des femmes (mais aussi des hommes) en âge de procréer. Ces femmes, appelées “jeunes” dans la suite de l'article, semblent pourtant sous-représentées dans les essais cliniques de phase III et également au sein des prescriptions de traitements biologiques (67 vs 33 %), malgré des scores de qualité de vie (DLQI, *Daily Life Quality Index*) plus altérés [1, 2]. Les femmes ressentent en effet une stigmatisation plus importante en lien avec leur psoriasis cutané [3].

Avant même l'expression d'un désir de grossesse, ces femmes jeunes ont donc à combattre une altération réelle de la qualité de vie, un potentiel syndrome anxio-dépressif associé [4] et un retentissement certain sur leur vie professionnelle [3, 5]. À ce sujet, l'étude PsoPRO, réalisée en partenariat avec l'association France Psoriasis, a mis en lumière 3 fois plus de périodes de chômage chez des

patientes atteintes de psoriasis, avec une carrière bloquée chez environ 1 patiente sur 3. Ce qui n'arrange donc en rien la situation déjà défavorable, en termes de carrière et de salaire, des femmes sur le marché du travail [6].

Il est important de parler de sexualité avant d'aborder la conception. Une dysfonction sexuelle est observée chez une très grande majorité de patients psoriasiques (94 %) et chez 50 % de leurs partenaires même si ceux-ci n'ont pas de psoriasis [7]. Cela va souvent (mais pas toujours) de pair avec une atteinte génitale psoriasique, symptomatique dans 72 % des cas [8]. Nul doute, dans ces conditions, que ces patientes renoncent à se mettre en couple et/ou à concevoir (dans tous les sens du terme) un enfant.

La situation ainsi dépeinte est cependant à nuancer à la lueur des progrès thérapeutiques réalisés dans le psoriasis depuis 10 à 20 ans, incluant la révolution des traitements biologiques (anti-TNF α , anti-IL12-IL23p40 puis plus récemment anti-IL17 et anti-IL23p19) et des petites

I Thérapeutique

molécules (essentiellement l'aprémilast puisque les inhibiteurs de JAK n'ont pour l'instant d'AMM que dans le rhumatisme psoriasique).

Dès lors, pour peu qu'il s'agisse de patientes prises en charge en consultations libérales et/ou hospitalières, et qui seront donc assez bien contrôlées après une ou plusieurs lignes thérapeutiques, la question se pose différemment : *“Vais-je pouvoir débuter une grossesse/continuer une grossesse/allaiter selon les différents traitements que vous me proposez ?”*

Quels traitements envisager en cas de désir de grossesse ?

1. Chez les hommes

Les choses semblent ici assez bien cadrées puisque seul le méthotrexate, notoirement mutagène, nécessite des précautions d'emploi en cas de désir de grossesse de la partenaire, 5 mois d'arrêt selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [9]. Il n'y a, en revanche, aucune donnée faisant craindre un effet mutagène sous traitement biologique.

2. Chez la femme jeune

● Les traitements non biologiques

Il faut aller plus en détail chez la femme “jeune” pour ce qui est des traitements non biologiques :

>>> L'acitrétine est formellement contre-indiquée du fait d'un risque tératogène qui pourrait persister jusqu'à 3 ans post-exposition, surtout en cas de prise d'alcool associée (du fait du stockage secondaire d'étrétinate). Elle est également contre-indiquée au cours de l'allaitement en raison de l'absence de données.

>>> Le méthotrexate est plus facilement gérable et l'on conseille aux patientes de finir leur plaquette de contraception orale, ce qui permet une conception dès

le cycle suivant. Toutefois, toutes les patientes ne prennent pas une pilule comme mode de contraception, il faut donc leur expliquer qu'une conception sans risque est théoriquement possible après 24 h sans exposition [10]. À noter que les RCP signalent cependant une durée nécessaire de 6 mois sans conception en post-exposition, ce qui est bien sûr beaucoup moins facilement gérable. L'allaitement est théoriquement possible sous méthotrexate puisque le passage se fait dans les 24 premières heures post-exposition : cela nécessite d'utiliser un tire-lait avant chaque exposition hebdomadaire afin de stocker la quantité suffisante pour le bébé pendant 1 jour.

>>> La ciclosporine, dont la prescription est réservée aux médecins hospitaliers, est permise pendant la grossesse et au cours de l'allaitement. Ses effets secondaires, notamment néphrologiques et sur la pression artérielle, imposent cependant de l'utiliser avec parcimonie.

>>> L'aprémilast souffre de l'absence de données et est donc contre-indiqué à tout stade de la grossesse et/ou de l'allaitement. Sa demi-vie d'élimination, inférieure à 10 h, permet en revanche d'envisager une grossesse dès 2 jours d'arrêt.

● Les traitements biologiques

Du côté des biologiques, une grande prudence a été – et reste – de mise : **toutes les biothérapies, à l'exception notable du certolizumab pegol, sont théoriquement contre-indiquées en préconceptionnel immédiat et en cours de grossesse.** Il faut donc, si on se fie aux différentes RCP, arrêter ces molécules 5 demi-vies avant la date théorique de conception. Dans la vie réelle, en dehors de protocoles de procréation médicalement assistée, la date de conception ne sera pas précisément connue et il faudrait donc conseiller l'arrêt de la molécule dès l'annonce d'un désir de grossesse, ou programmer l'arrêt de la contraception en accord avec les 5 demi-vies. Si la conception prend du retard, les patientes sont alors à risque

de nouvelles poussées cutanées, avec tous les désagréments associés (cf. supra) et le risque de voir disparaître leur projet de grossesse. On pourrait donc éventuellement conseiller l'utilisation des nouvelles thérapeutiques ciblant la voie Th17 qui, chez certains patients, offrent une rémission durable, au moins pour quelques mois. Cependant, cela est à mettre en balance avec, d'une part, l'absence actuelle de données pertinentes permettant d'identifier quel sous-groupe de patientes va continuer de répondre après une suspension des injections et, d'autre part, l'absence de recul important en 2020 sur ces inhibiteurs de l'IL17 ou IL23p19 en cas de grossesse.

À l'inverse, il existe dorénavant des données sur l'utilisation des anti-TNF α à tous les stades de la grossesse recensées à partir de l'utilisation continue de ces traitements chez des patientes enceintes traitées pour des rhumatismes inflammatoires chroniques ou des maladies inflammatoires chroniques intestinales sévères. Ainsi, par exemple pour l'adalimumab, si la RCP indique qu'il est préférable d'utiliser une contraception pendant au moins 5 mois en post-exposition, il est également fait mention de plus de “2 000 bébés Humira” nés sans accroissement notable du taux de malformations, et ce malgré le passage actif de la biothérapie (de structure IgG1) au niveau placentaire. Les recommandations, en cas de grossesse, sont d'arrêter au plus tôt les injections et notamment de ne pas faire d'injections au 3^e trimestre.

■ Et pour l'allaitement ?

Les voyants sont également au vert pour l'allaitement puisque les données cliniques (taux mesurés – faibles – dans le lait maternel) s'ajoutent à la théorie voulant que ces biothérapies, constituées donc d'immunoglobulines G, soient détruites avant absorption au niveau gastrique chez le nouveau-né allaité. En revanche, la littérature

recense des cas de BCGites, parfois fatales, chez des enfants vaccinés dans les premiers mois de vie et dont les mères étaient traitées par anti-TNF α au 3^e trimestre de leur grossesse [11]. Il existe donc une contre-indication aux vaccins vivants atténués, chez les nouveau-nés, dans les 6 mois post-injection d'adalimumab ou d'infliximab chez la mère (2 semaines pour l'étaanercept).

La situation, au sein des anti-TNF α , est plus claire encore avec le certolizumab pegol qui, de par sa structure sans Fc (fragment cristallisable), permet de garantir l'absence de passage actif de la molécule au niveau placentaire. Le passage reste possible vers le fœtus, passivement, mais avec des concentrations faibles et la démonstration de concentrations indosables ou quasi indosables au niveau du sang de cordon chez les nouveau-nés. Cela permet d'envisager assez sereinement la poursuite du certolizumab pendant toute la durée de la grossesse. Le principe de précaution impose tout de même, pour l'instant, de considérer un délai de 2 mois et demi selon le CRAT ou de 5 mois selon le RCP en post-exposition avant injection d'un vaccin vivant chez le nouveau-né d'une mère traitée par cette molécule.

Les données pour l'ustekinumab (anti-IL12-IL23p40) sont assez proches de celles des anti-TNF α non pégylés, notamment pour l'exposition au cours du 1^{er} trimestre.

■ Retentissement sur la fertilité

Pour toutes les biothérapies, il est difficile d'avoir des données sur l'éventuel retentissement sur la fertilité féminine (et donc l'utilisation en préconceptionnel). On pourra essayer de se rassurer avec des données sur la fertilité masculine [12], mais plusieurs articles viennent rappeler l'existence de risques chez la femme [13, 14]. Il existe néanmoins de nombreux facteurs de confusion, tant par la sévérité des

maladies inflammatoires sous-jacentes, des comorbidités éventuelles (obésité, alcool, tabac...) que par d'éventuels co-traitements (et notamment des AINS pour les rhumatismes inflammatoires inclus dans certaines méta-analyses). La prescription d'un anti-TNF α ou d'une autre biothérapie en préconceptionnel ou au cours d'une grossesse se fera donc, en attendant d'autres données de vie réelle, sur l'analyse raisonnée du bénéfice et du risque pour chaque patiente concernée [15].

■ Conclusion

Au total, dans le contexte du psoriasis de la femme "jeune" avec un désir de grossesse (actuel ou à venir, rarement verbalisé lors des premières consultations), il est important de garder à l'esprit qu'un psoriasis non maîtrisé est un frein (stigmatisation, problèmes de couple, comorbidités avec retentissement sur la fertilité...) à une éventuelle conception. L'amélioration du psoriasis va lever quelques verrous mais entraîner également des questions quant à la gestion des traitements en préconceptionnel, au 1^{er} trimestre, au 3^e trimestre puis lors de l'allaitement. Ces questions doivent idéalement être abordées assez rapidement

POINTS FORTS

- Contre-indication formelle pendant la grossesse du méthotrexate, de l'acitrétine et de l'aprémilast.
- Les anti-TNF α sont acceptables pendant la grossesse, si nécessaire, avec pour préférence au cours du 3^e trimestre le certolizumab pegol, qui ne passe pas activement la barrière placentaire.
- Contre-indication des vaccins vivants atténués chez le nouveau-né, qu'il faut considérer comme immunodéprimé (durée dépendant de la molécule et de la date de la dernière injection de biologique chez la mère).
- Allaitement possible sous anti-TNF α en particulier avec le certolizumab pegol.

au cours du suivi, comme dans toute autre maladie chronique inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. LESUIS N, BEFRITS R, NYBERG F *et al.* Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*, 2012;10:82.
2. NAPOLITANO M, MASTROENI S, FANIA L *et al.* Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:705-711.
3. ARMSTRONG AW, SCHUPP C, WU J *et al.* Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One*, 2012;7:e52935.
4. LAMB RC, MATCHAM F, TURNER MA *et al.* Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol*, 2017;176:1028-1034.
5. CLAUDEPIERRE P, LAHFA M, LEVY P *et al.* The impact of psoriasis on professional life: PsoPRO, a French national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:1702-1709.
6. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4248174>
7. HALIOUA B, MACCARI F, FOUGEROUSSE AC *et al.* Impact of patient psoriasis on partner quality of life, sexuality and empathy feelings: a study in 183 cou-

Thérapeutique

- ples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;10.1111/jdv.16270. doi:10.1111/jdv.16270
8. LARSABAL M, LY S, SBIDIAN E *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2019;180:647-656.
 9. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15
 10. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
 11. CHEENT K, NOLAN J, SHARIQ S *et al.* Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2010;4:603-605.
 12. MICU MC, MICU R, SURD S *et al.* TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:1250-1255.
 13. POTTINGER E, WOOLF RT, EXTON LS *et al.* Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:95-102.
 14. JOHANSEN CB, JIMENEZ-SOLEM E, HAERSKJOLD A *et al.* The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci*, 2018;19:1349.
 15. PORTER ML, LOCKWOOD SJ, KIMBALL AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:21-25.

L'auteur a déclaré avoir été orateur pour AbbVie, UCB, Novartis, Janssen, Celgène. Il a participé à des réunions scientifiques rémunérées pour UCB, AbbVie, Janssen, Lilly, Novartis. Il déclare également être enseignant en dermatologie à l'École de maïeutique de Saint-Antoine (Paris).

I Sénologie

Conséquences de l'hormonothérapie adjuvante des cancers du sein sur les suites opératoires après reconstruction mammaire

RÉSUMÉ : L'hormonothérapie tient une place importante dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Plusieurs études se sont intéressées au lien entre hormonothérapie et complications thromboemboliques veineuses ou thromboses microvasculaires après reconstruction mammaire, avec des résultats contradictoires. Cependant, alors que les estrogènes jouent également un rôle crucial dans la cicatrisation cutanée, aucune étude n'a évalué l'impact du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase sur les autres complications chirurgicales, notamment cicatricielles. Nous avons réalisé une étude rétrospective comparant les complications des reconstructions mammaires autologues et prothétiques chez les patientes recevant une hormonothérapie au moment de l'intervention et chez celles n'en recevant pas. L'hormonothérapie semble associée à un risque augmenté de complications cicatricielles et de coques périprothétiques. Des recommandations sur la gestion périopératoire de ces traitements sont nécessaires.



R. BILLON

Service de Chirurgie plastique, reconstructrice, esthétique et maxillo-faciale, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

L'hormonothérapie des cancers du sein

La grande majorité des cancers du sein (70 à 75 %) expriment des récepteurs hormonaux (RH) à l'estrogène (RE) et/ou à la progestérone (RP). L'expression des RH est à la fois un facteur pronostique favorable (moins d'agressivité des tumeurs) et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie. Le principe de l'hormonothérapie est alors soit de diminuer la sécrétion des hormones, soit d'inhiber leur action en bloquant leurs récepteurs. Actuellement, il existe trois types d'hormonothérapie (*fig. 1 et tableau I*):

– **les anti-estrogènes** (inhibition compétitive des RE dans le noyau des cellules cancéreuses): modulateurs sélectifs du récepteur à l'estrogène (SERM) comme le tamoxifène;

– **les inhibiteurs de l'aromatase** (inhibition de la synthèse des estrogènes dans les tissus périphériques par blocage de l'enzyme responsable de la transformation des androgènes en estrogènes): exemestane, létrozole et anastrozole;

– **le blocage de la fonction ovarienne** (inhibition de la synthèse ovarienne des estrogènes): analogues de la LH-RH.

Le traitement comprend donc chez les femmes pré- ou périménopausées du tamoxifène, associé en cas de haut risque de récurrence à une suppression ovarienne ou ovariectomie. Chez les femmes ménopausées, le traitement repose sur les inhibiteurs de l'aromatase. L'hormonothérapie est indiquée pour tout cancer infiltrant de plus de 2 mm hormonosensible (RH+). Le rapport bénéfice/risque doit toujours être pris en

Sénologie

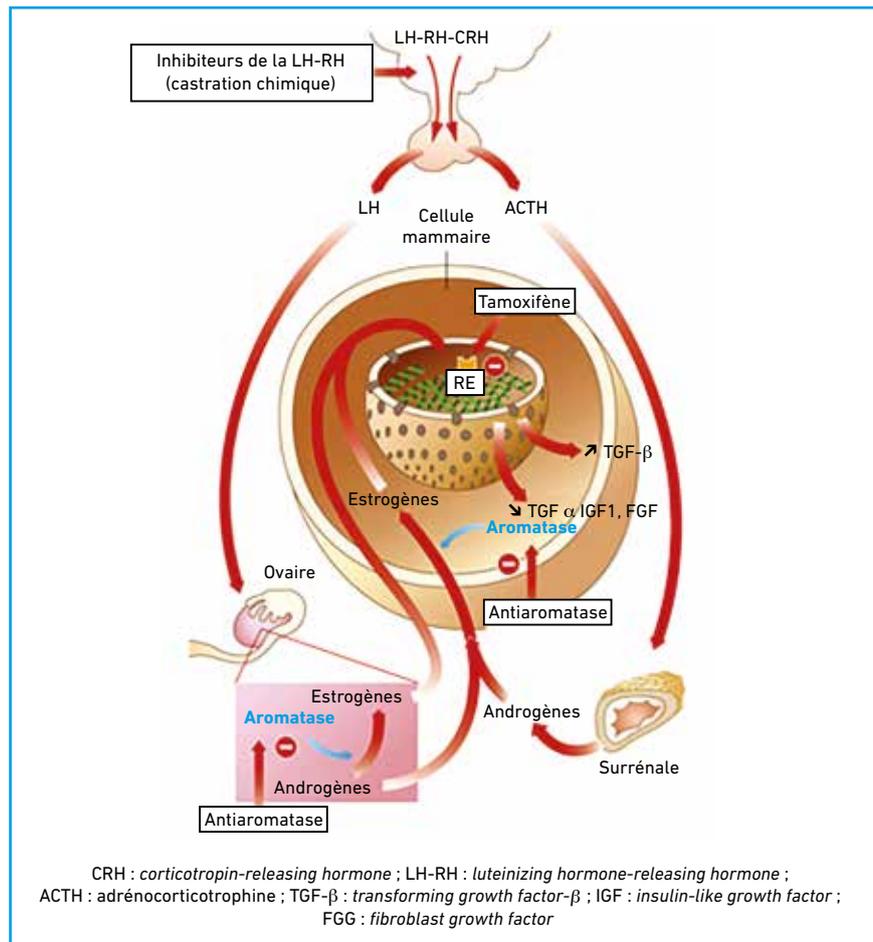


Fig. 1 : Mécanisme d'action des trois types d'hormonothérapie des cancers du sein. Illustration tirée de Vignot S, Gasowski M. Hormonothérapie des cancers. AKOS (Traité de Médecine), 2015;10:1-5.

considération. En situation adjuvante, elle diminue les risques de récurrence locale, de développement d'un cancer du sein controlatéral et de métastase à distance.

Le traitement est débuté après la chimiothérapie et en fin de radiothérapie si elles sont indiquées. Les recommandations tendent à évoluer vers une prolongation de la durée des traitements antihormonaux adjuvants, passant de 5 à 10 ans [1]. Les chirurgiens plasticiens sont, de fait, très souvent confrontés à ces traitements lors de la reconstruction mammaire après mastectomie. Il convient d'en connaître les risques.

Tamoxifène et risque thromboembolique veineux

Le tamoxifène est associé à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse ([MTEV] thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) bien décrit dans la littérature. Ce risque est estimé 1,5 à 7,1 fois plus élevé qu'en présence d'un placebo selon les études, les deux premières années de traitement constituant la période la plus à risque [2]. Les autres facteurs de risque indépendants identifiés chez les femmes sous tamoxifène sont : une chirurgie, une

Type d'hormonothérapie	Molécule	Schéma	Statut ménopausique	
Inhibiteurs du récepteur des estrogènes (anti-estrogènes)	Tamoxifène	20 mg/j PO	Pré- et postménopause	
	Fulvestrant	500 mg 3 fois à 2 semaines d'intervalle puis 500 mg/mois IM	Pré- et postménopause	
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole	1 mg/j PO	Postménopause	
	Létrozole	2,5 mg/j PO	Postménopause	
	Exémestane	25 mg/j PO	Postménopause	
Suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes	Chirurgicale (ovariectomie bilatérale)		Préménopause	
	Radique (radiothérapie ovarienne)		Préménopause	
	Analogues de la LH-RH	Goséréline	3,6 mg/28 j SC	Préménopause
		Leuproréline	3,75 mg/mois ou 11,25 mg/3 mois SC	Préménopause

PO : per os ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée.

Tableau 1: Types d'hormonothérapie et principales molécules ayant une AMM en France.

immobilisation ou une fracture dans le mois précédent, un traitement par chimiothérapie associé, un antécédent de MTEV, les facteurs de risque d'athérosclérose (obésité, tabac, âge > 60 ans, dyslipidémie, hypertension artérielle [HTA], diabète) ou une mutation du facteur V de Leiden [3].

En France, chez les patientes traitées par tamoxifène, par analogie avec les recommandations concernant les pilules estroprogestatives, la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) suggère l'arrêt de ce dernier 2 à 3 semaines avant une chirurgie majeure avec immobilisation prolongée, et sa poursuite après la reprise de la déambulation [4]. Il n'existe pas de consensus international sur l'arrêt périopératoire du tamoxifène [5].

Les mesures de prophylaxie thromboembolique postopératoires s'appliquent conformément aux recommandations de la SFAR pour les patientes atteintes de cancer après chirurgie mammaire reconstructrice (chirurgie à risque modéré) : bas anti-thrombose (dès l'arrivée au bloc) et/ou compression mécanique intermittente (CPI) et héparine à bas poids moléculaire ([HBPM] ou héparine non fractionnée [HNF]) à dose préventive (en cas d'obésité, il est suggéré d'augmenter les doses sans dépasser 10000 UI/j en deux injections), à poursuivre 7 à 10 jours après la chirurgie (5 à 7 jours selon les recommandations internationales). Cette thromboprophylaxie doit être prolongée pour une durée totale de 4 semaines en cas de chirurgie à haut risque (digestive et pelvienne par laparotomie/laparoscopie) [6].

Tamoxifène et risque de thrombose microvasculaire

Le tamoxifène semble également augmenter le risque de thrombose artérielle [7]. Par conséquent, certains auteurs se sont intéressés au risque de complications microvasculaires liées à l'hormono-

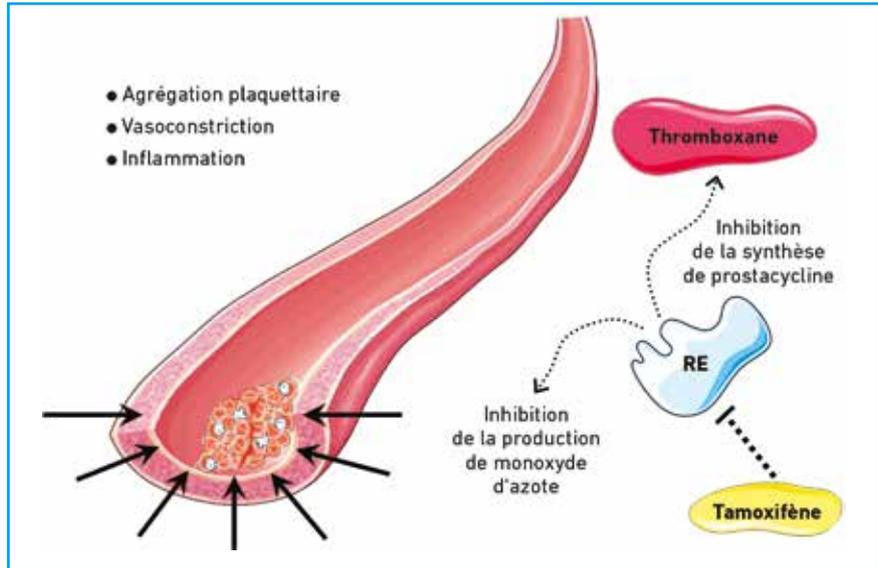


Fig. 2 : Effets supposés du blocage des récepteurs aux estrogènes (RE) endothéliaux par le tamoxifène [11].

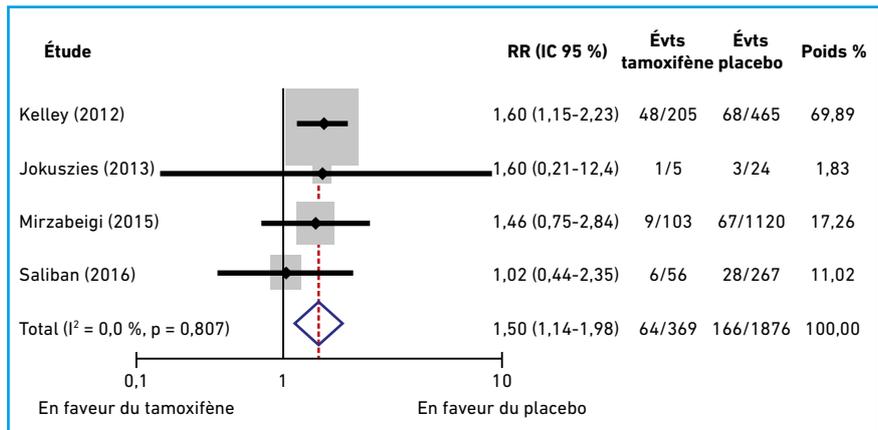


Fig. 3 : Résultats de la méta-analyse sur le risque associé au tamoxifène de complications thrombotiques microvasculaires après lambeaux libres [16].

thérapie après reconstruction mammaire par lambeaux libres.

Les RE sont présents dans l'endothélium des artères et des veines. Sous l'action des estrogènes, ils stimulent la production de monoxyde d'azote (NO) et l'activité de la cyclooxygénase responsables d'une vasodilatation et d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le tamoxifène, en bloquant l'action des estrogènes sur leurs récepteurs endothéliaux, pourrait donc favoriser la vasoconstriction, l'agrégation plaquettaire et l'inflammation (fig. 2) [8].

Dans une étude chez le rat, le tamoxifène a été associé à une hyperplasie intimale avec une propension à l'inflammation, sans réel effet thrombotique sur des anastomoses artérielles fémorales terminales microchirurgicales [9].

Quatre études ont évalué ce risque de thrombose microvasculaire après lambeaux libres [8, 10-12]. Les résultats sont contradictoires. Une méta-analyse a été réalisée par Parikh *et al.* [13] à partir de ces quatre études (fig. 3). Celle-ci conclut que le tamoxifène augmente le risque de complications thrombotiques

I Sénologie

microvasculaires et de nécrose totale du lambeau, d'où la nécessité d'arrêter le tamoxifène 28 jours (2 demi-vies) avant la réalisation d'une reconstruction mammaire par lambeau libre. Les inhibiteurs de l'aromatase, quant à eux, ne semblent pas être un facteur de risque de thrombose et peuvent être continués en périopératoire.

Cependant, au vu des nombreuses limites de ces études et en l'absence de description des protocoles d'anticoagulation périopératoire pour trois des quatre études, nous pensons qu'aucune conclusion ne peut être tirée. Des études prospectives randomisées à grande échelle seraient nécessaires. Toutefois, si l'on suit les recommandations de la SFAR qui suggèrent l'arrêt du tamoxifène 2 à 3 semaines avant une chirurgie majeure avec immobilisation prolongée pour éviter le risque de MTEV, cette interruption devrait permettre également d'éviter le risque de thrombose des anastomoses en cas de lambeaux libres.

Hormonothérapie et cicatrisation

La peau est également un tissu cible de l'action des estrogènes. En plus des effets sur le vieillissement cutané (maintien du contenu en collagène et fibres élastiques, augmentation des glycosaminoglycanes et acide hyaluronique de la peau), les estrogènes jouent un rôle dans la cicatrisation en régulant le taux d'une cytokine, le TGF- β 1, responsable de la prolifération cellulaire, la différenciation et la production de matrice extracellulaire [14]. C'est par l'intermédiaire des RE des fibroblastes dermiques que les estrogènes activent la prolifération et la migration des différents composants de la peau [15].

Les estrogènes stimulent aussi la prolifération des kératinocytes par le biais des RE exprimés dans les noyaux des cellules kératinocytaires. Chez les patientes

jeunes, une étude évaluant les complications après réduction mammaire a montré que la variation des taux hormonaux au cours du cycle menstruel pourrait également influencer négativement la cicatrisation [16].

Par conséquent l'hormonothérapie, en bloquant les effets des estrogènes, influence aussi probablement le processus de cicatrisation. Les données sur le sujet sont peu nombreuses. L'étude de De Pinho *et al.* [9], qui étudiait l'effet du tamoxifène sur les anastomoses artérielles chez le rat, retrouvait des retards de cicatrisation avec désunion cicatricielle dans le groupe recevant du tamoxifène. L'effet aggravant du tamoxifène en association avec la radiothérapie sur la fibrose sous-cutanée a été évoqué ainsi que le retard de cicatrisation avec drainage axillaire prolongé s'il est administré en périopératoire d'un curage axillaire [17, 18]. Tous ces phénomènes semblent être liés au facteur de croissance TGF- β 1.

Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont également montré que les inhibiteurs de l'aromatase, en inhibant la synthèse des estrogènes dans les tissus périphériques (peau et tissu adipeux sous-cutané), bloquent l'effet bénéfique des estrogènes sur la cicatrisation et sont responsables de retards de cicatrisation. Cependant, il n'y a eu jusqu'à présent aucune étude humaine pour le confirmer [19].

Étude réalisée au CHU Henri Mondor [20]

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire après cancer du sein entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013 au sein du Service de Chirurgie plastique, reconstructrice, esthétique et maxillo-faciale de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil. Les patientes recevant une hormonothérapie au moment

de l'intervention (débutée avant l'intervention et poursuivie en postopératoire sans période d'interruption) ont été identifiées. Cette période d'inclusion a été retenue car antérieure au protocole actuel du service qui est d'arrêter le tamoxifène 3 semaines avant et après la chirurgie.

Les complications recherchées comprenaient :

- **les complications cicatricielles** (nécrose cutanée, nécrose de la PAM, cytotéatonecrose, infection, retard de cicatrisation défini par la nécessité de soins ou de pansements pendant plus de 3 semaines, sérome, hématome, cicatrice hypertrophique) ;
- **les complications microvasculaires peropératoires et postopératoires** en cas de lambeaux libres (thrombose des anastomoses artérielle ou veineuse, nécrose totale ou partielle du lambeau) ;
- **la survenue d'un accident thromboembolique veineux** (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ;
- **les complications en cas de prothèses** (infection, sérome, nécrose cutanée/nécrose de la plaque aréolo-mamelonnaire [PAM], exposition, rupture, coque périprothétique, dépose de l'implant) ;
- la nécessité d'**une reprise chirurgicale en urgence** ;
- **la durée d'hospitalisation**.

Le groupe des patientes sous hormonothérapie au moment de l'intervention a été comparé à celui des patientes sans hormonothérapie (groupe contrôle). Les taux de complications de ces deux groupes ont été comparés en analyse univariée puis dans un modèle multivarié pour éliminer les facteurs de confusion.

Nous avons réalisé 233 interventions consécutives de reconstruction mammaire de janvier 2012 à décembre 2013 chez 138 patientes dont 77 DIEP, 1 SGAP, 21 lambeaux pédiculés de grand dorsal ([LGD] 12 autologues et 9 avec implant), 38 implants mammaires (expandeurs et prothèses définitives), 42 lipofillings et 54 deuxièmes temps

de reconstruction (remodelage de lambeau, reconstruction de la PAM et/ou symétrisation du sein controlatéral). Le suivi médian a été de 37 mois. Au total, 88 patientes étaient sous hormonothérapie au moment de l'intervention (37,8 %) dont 48 recevaient du tamoxifène, 39 un inhibiteur de l'aromatase et 1 du fulvestrant.

Les patientes recevant une hormonothérapie ont présenté significativement plus de complications cicatricielles par rapport à celles n'en recevant pas (61,4 % contre 27,6 % ; OR = 4,17 ; IC 95 % : 2,39-7,39 ; $p < 0,001$) (fig. 4). La durée moyenne de cicatrisation était de 38,5 jours dans le groupe hormonothérapie contre 17,3 jours dans le groupe sans hormonothérapie. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la survenue de thrombose peropératoire ou postopératoire des anastomoses microvasculaires ni sur le taux de nécrose des lambeaux.

Les mesures de thromboprophylaxie étaient appliquées conformément aux recommandations de la SFAR. Le taux de MTEV postopératoire était de 2,3 % dans le groupe hormonothérapie (4,2 % pour le groupe tamoxifène) et 1,4 % dans le groupe contrôle. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'accident thromboembolique veineux. Quatre embolies pulmonaires (EP) sont survenues :

- deux EP chez des patientes sans hormonothérapie après une reconstruction par DIEP : à J2 et J4 postopératoire ;
- deux EP chez des patientes sous tamoxifène : une EP à J2 postopératoire d'une reconstruction par DIEP et une EP massive bilatérale peropératoire avec choc cardiogénique lors d'une plastie mammaire de symétrisation.

Nous avons retrouvé un taux significativement plus élevé de coque périprothétique (grade III ou IV de Baker) chez les patientes avec implant et recevant une hormonothérapie comparativement à celles n'en recevant pas (55 % contre

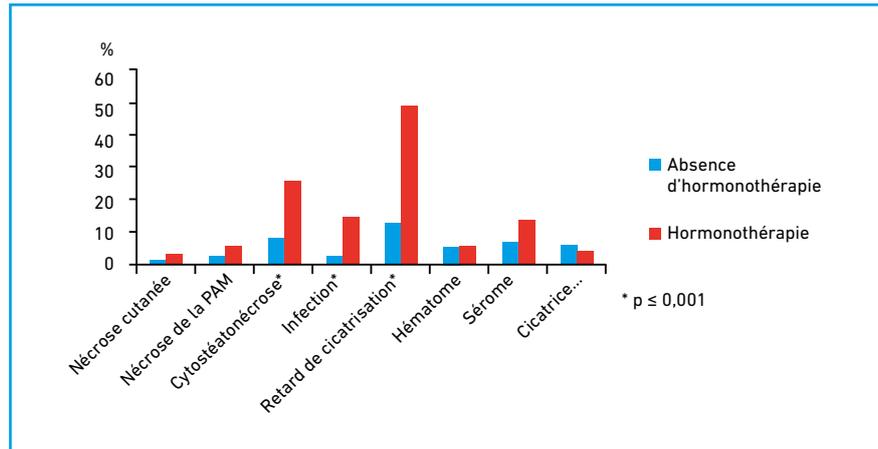


Fig. 4 : Comparaison des complications cicatricielles en fonction de la prise d'une hormonothérapie.

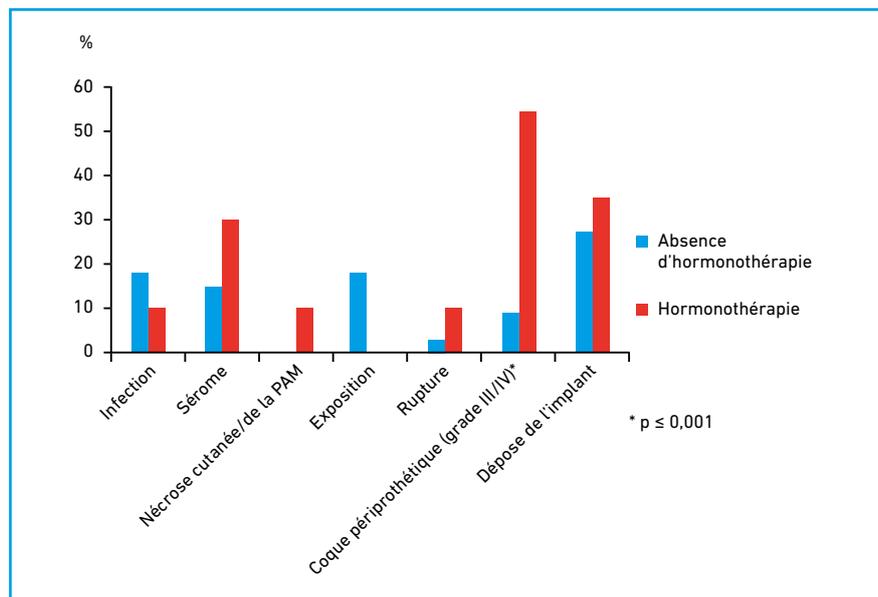


Fig. 5 : Comparaison des complications de prothèses en fonction de la prise d'une hormonothérapie.

9,1 % ; OR = 12,22 ; IC 95 % : 3,08-63,59 ; $p = 0,001$). Il y avait plus de séromes (30 %), de nécrose cutanée ou de la PAM (10 %) et de dépose de l'implant en urgence (35 %) mais ces différences n'étaient pas significatives (fig. 5).

Ces résultats étaient similaires lorsqu'on comparait séparément le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase avec le groupe contrôle. Nous avons ensuite inclus dans nos modèles de régressions logistiques multivariées l'âge, l'obésité,

le diabète, le tabac, l'HTA et les antécédents de curage axillaire, chimiothérapie et radiothérapie. Les différences restaient statistiquement significatives après ajustement sur ces potentiels facteurs de confusion (tableau II).

L'hormonothérapie est donc un facteur de risque indépendant associé à la survenue de ces complications. Par ailleurs, les complications étaient plus importantes dans les deux premières années d'exposition au traitement.

Sénologie

POINTS FORTS

- Alors que l'hormonothérapie adjuvante était généralement indiquée pour une durée de 5 ans, des recommandations récentes préconisent de prolonger cette durée à 10 ans.
- L'arrêt du tamoxifène 2 à 3 semaines en préopératoire d'une chirurgie avec immobilisation et des mesures de prophylaxie anti-thrombotique périopératoires sont indispensables pour éviter le risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ainsi que le risque de thrombose des anastomoses microvasculaires en cas de lambeaux libres.
- La peau est un tissu cible de l'action des estrogènes. L'hormonothérapie, en bloquant les effets des estrogènes, influence probablement le processus de cicatrisation.
- Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase semblent associés à un risque accru de complications cicatricielles (cystostéatécrose, infection, retard de cicatrisation) quel que soit le type de reconstruction mammaire, ainsi qu'à un risque accru de coque périprothétique Baker III ou IV en cas de prothèse.

Conclusion

Notre étude montre que le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase semblent être associés à un risque accru de complications cicatricielles (cystostéatécrose, infection, retard de cicatrisation) quel que soit le type de reconstruction mammaire, ainsi qu'à un risque accru de coque périprothétique Baker III ou IV en cas de prothèse. L'hormonothérapie ne semble pas augmenter significativement le risque de thrombose

microvasculaire ni celui d'accident thromboembolique veineux en cas de thromboprophylaxie adaptée pour les interventions de reconstruction mammaire.

Une interruption périopératoire du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase pourrait permettre de limiter ces complications qui conduisent parfois à l'échec de la reconstruction mammaire, particulièrement en cas de reconstruction prothétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES C, PAN H, GODWIN J *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013;381:805-816.
2. HERNANDEZ RK, SØRENSEN HT, PEDERSEN L *et al.* Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Cancer*, 2009;115:4442-4449.
3. PRITCHARD KI, PATERSON AH, PAUL NA *et al.* Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*, 1996;14:2731-2737.
4. www.choisirscontraception.fr/pdf/contraception_recommandations_has.pdf
5. HUSSAIN T, KNEESHAW PJ. Stopping tamoxifen peri-operatively for VTE risk reduction: a proposed management algorithm. *Int J Surg*, 2012;10:313-316.
6. SAMAMA CM, GAFSOU B, JEANDEL T *et al.* [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2011;30:947-951.
7. SAPHNER T, TORMEY DC, GRAY R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1991;9:286-294.
8. KELLEY BP, VALERO V, YI M *et al.* Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2012;129:305-314.
9. DE PINHO PESSOA BBG, MENEZES CAVALCANTE BB, MAIA MP *et al.* Effect of tamoxifen on arterial microvas-

	Univarié		Multivarié	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Toute complication cicatricielle	4,17 (2,39-7,39)	< 0,001	8,12 (2,38-33,06)	0,002
Exposition < 24 mois	5,87 (3,02-11,80)	< 0,001	9,85 (2,13-53,70)	0,005
Exposition > 24 mois	2,47 (1,13-5,38)	0,022	6,94 (1,63-33,57)	0,011
Cystostéatécrose	3,92 (1,87-8,62)	< 0,001	11,26 (3,58-42,85)	< 0,001
Infection cutanée	6,11 (2,08-22,29)	0,001	15,77 (3,61-97,09)	< 0,001
Retard de cicatrisation	6,34 (3,39-12,22)	< 0,001	6,64 (1,88-28,32)	0,005
Coque périprothétique	12,22 (3,08-63,59)	0,001	23,2 (3,85-235,98)	0,002

Tableau II : Estimation des odds ratios ajustés aux facteurs de confusion.

- cular anastomosis. *Microsurgery*, 2007;27:286-288.
10. JOKUSZIES A, RADTKE C, BETZLER C *et al.* Is tamoxifen associated with an increased risk for thromboembolic complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction? *Ger Med Sci*, 2013;11:Doc05.
 11. MIRZABEIGI MN, NELSON JA, FISCHER JP *et al.* Tamoxifen (selective estrogen-receptor modulators) and aromatase inhibitors as potential perioperative thrombotic risk factors in free flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2015;135:670e-679e.
 12. SALIBIAN AA, BOKARIUS AV, GU J *et al.* The effects of perioperative tamoxifen therapy on microvascular flap complications in transverse rectus abdominis myocutaneous/deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*, 2016;77:630-634.
 13. PARIKH RP, ODOM EB, YU L *et al.* Complications and thromboembolic events associated with tamoxifen therapy in patients with breast cancer undergoing microvascular breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2017;163:1-10.
 14. ASHCROFT GS, DODSWORTH J, VAN BOXTEL E *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med*, 1997;3:1209-1215.
 15. CAMPBELL L, EMMERSON E, DAVIES F *et al.* Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med*, 2010;207:1825-1833.
 16. LOPEZ MM, CASTILLO AC, KALTWASSER K *et al.* Surgical timing and the menstrual cycle affect wound healing in young breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:406-410.
 17. AZRIA D, GOURGOU S, SOZZI WJ *et al.* Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer*, 2004;91:1251-1260.
 18. KELESSIS NG, VASSILOPOULOS PP, GALANOPOULOU AV *et al.* Administration of tamoxifen in the perioperative period to patients with breast carcinoma prolongs axillary fluid drainage. *Anticancer Res*, 2000;20:1245-1248.
 19. HOWGATE DJ, GAMIE Z, PANTELIADIS P *et al.* The potential adverse effects of aromatase inhibitors on wound healing: in vitro and in vivo evidence. *Expert Opin Drug Saf*, 2009;8:523-535.
 20. BILLON R, BOSCH R, BELKACEMI Y *et al.* Impact of adjuvant anti-estrogen therapies (tamoxifen and aromatase inhibitors) on perioperative outcomes of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017;70:1495-1504.

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

I Obésité

Chirurgie bariatrique et tissu osseux

RÉSUMÉ: En dépit des bénéfices bien connus sur les comorbidités liées à l'obésité, de plus en plus de données impliquent la chirurgie bariatrique dans l'apparition d'effets néfastes sur la santé du squelette. La *sleeve gastrectomie (SG)*, devenue la chirurgie bariatrique la plus couramment pratiquée, est accompagnée d'une perte osseuse d'environ 3 à 7 % au niveau du squelette axial dans les 6 à 24 mois suivant l'opération. Cette baisse de la densité minérale osseuse (DMO), bien qu'elle soit importante, l'est moins que celle qui a été décrite après la dérivation gastrique de Roux-en-Y par laparoscopie (RYGB). Les données d'observation indiquent de façon constante une augmentation de 1,3 à 2,3 fois du risque de fracture suite à la chirurgie bariatrique. Cependant, le risque semble varier selon le type de chirurgie et est plus élevé après RYGB. De plus amples informations concernant le risque de fracture associé au SG sont nécessaires.

Une approche clinique holistique et multifactorielle est actuellement recommandée pour prévenir la perte osseuse secondaire à la chirurgie bariatrique. Des essais conçus pour optimiser l'adhésion aux stratégies d'intervention basées sur des changements de mode de vie et les effets du traitement sont nécessaires pour guider les praticiens sur la meilleure façon de gérer les conséquences squelettiques potentiellement coûteuses de la chirurgie bariatrique.



E. LESPESSAILLES
Service de Rhumatologie et
Université d'Orléans, EA 4708-I3MTO,
ORLÉANS.

La chirurgie bariatrique (CB) entraîne une perte de poids marquée et durable chez les adultes souffrant d'obésité sévère et est également reconnue comme un traitement du diabète de type 2. Malgré les nombreux avantages de ces procédures de chirurgie métabolique, de plus en plus d'éléments indiquent que la CB est responsable de l'apparition d'effets indésirables pour le squelette osseux.

Au cours de la dernière décennie, de nombreux articles de synthèse ont été consacrés à la chirurgie bariatrique et à son retentissement sur la santé osseuse [1-3]. Dans cet article, nous visons à fournir une mise au point sur les conséquences osseuses de la CB.

Chirurgie bariatrique : indications et procédures

La seule option efficace à long terme pour perdre du poids chez les personnes souffrant d'obésité et de comorbidités

graves associées est la CB. Grâce au développement de l'approche laparoscopique, depuis 2005, le nombre d'opérations à ciel ouvert a été dépassé par celui des opérations laparoscopiques. Une autre évolution significative dans le domaine de la CB est l'utilisation croissante de la *sleeve gastrectomie (SG)* par laparoscopie et le déclin de l'utilisation de l'anneau gastrique ajustable par laparoscopie (LAGB).

Bien que les indications de la CB dépendent des recommandations spécifiques des sociétés savantes internationales, elle peut généralement être envisagée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m² ou avec un IMC ≥ 35 kg/m² et des comorbidités associées, telles que l'hypertension, le diabète sucré de type 2 ou l'apnée obstructive du sommeil, qui peuvent s'améliorer avec une perte de poids en excès soutenue.

Dans cet article, nous décrivons trois procédures principalement utilisées avec

l'approche laparoscopique. L'anneau gastrique ajustable par laparoscopie est réalisé en plaçant un anneau en silicone ajustable sous le cardia, créant ainsi une petite poche gastrique (environ 15 mL). L'anneau est relié à un orifice qui permet son ajustement par une ponction percutanée. Il s'agit d'une procédure purement restrictive, la perte de poids excessive associée observée chez les patients dont le suivi est long est d'environ 40 à 60 %.

La SG par laparoscopie consiste en la résection de 75 à 80 % de l'estomac en enlevant le fond et une partie importante du corps gastrique. Son mécanisme d'action est restrictif dans la mesure où elle laisse un petit estomac tubulaire (100-150 mL). Cependant, il faut noter qu'à la suite de la résection du fond de l'estomac, la production de ghréline est considérablement réduite, ce qui induit également une action hormonale régulatrice de l'appétit [4]. Avec cette technique chirurgicale, la perte de poids excessive observée est d'environ 60 à 70 %.

La dérivation gastrique de Roux-en-Y (*by-pass*) par laparoscopie (RYGB) implique également la résection de la partie supérieure de l'estomac, créant une nouvelle poche gastrique (environ 20 mL). L'extrémité distale du jéjunum est reliée à la nouvelle poche gastrique par une gastro-jéjunostomie. Cette anse de Roux mesure généralement 1,50 m de long : plus cette anse alimentaire est longue, plus la malabsorption est importante. L'anse bilio-pancréatique est reliée à l'anse de Roux. Cette technique combine des mécanismes d'action malabsorbants et restrictifs avec la petite poche gastrique. Elle entraîne un effet précoce sur la satiété mais aussi des effets métaboliques grâce aux modifications des hormones gastro-intestinales neuro-endocrines induites par le réarrangement du tube digestif.

■ RYGB, SG et perte osseuse

Plusieurs études [1,2] et méta-analyses [5, 6] ont fait état de perte osseuse, en

particulier à la hanche, après la chirurgie par RYGB. Cette technique était historiquement la procédure bariatrique la plus utilisée et la mieux documentée. La SG a récemment dépassé le RYGB en tant que procédure bariatrique en termes de popularité et représentait en 2018 à l'échelle mondiale 53,6 % des interventions par CB.

Physiologiquement, par rapport aux procédures avec une malabsorption plus prononcée (c'est-à-dire le RYGB et l'exceptionnelle dérivation bilio-pancréatique), la SG entraîne une perte osseuse moindre. Les études comparant la SG au RYGB montrent qu'avec la SG, la perte de poids obtenue est moins prononcée [7], avec moins de carences en nutriments et des augmentations moins prononcées du remodelage osseux [8, 9].

L'analyse de la littérature permet de retenir que la SG est systématiquement associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale et du col du fémur, tandis que les variations densitométriques en post-opératoire au niveau du rachis lombaire ne sont pas consistantes. Des baisses postopératoires de la DMO (environ 3 à 7 %) [10] au niveau de la hanche totale et du col du fémur ont été mises en évidence au cours des 6 premiers mois après chirurgie. Cette perte osseuse s'accompagne d'une augmentation rapide et importante des biomarqueurs du remodelage osseux [9]. 12 mois après chirurgie, les valeurs des biomarqueurs du remodelage osseux atteignent leur pic et s'accompagnent de pertes de DMO de 4 à 8 % à la hanche totale [8, 11-13] et de pertes de 3 à 10 % au site du col du fémur [8, 11, 13].

En revanche, les données concernant l'évolution de la DMO au rachis lombaire à 12 mois ne permettent pas de conclure du fait de leurs résultats discordants. En effet, la majorité des études présentent des résultats ne montrant pas de différence significative en postopératoire, tandis que les études faisant état de chan-

gements significatifs sont d'orientation conflictuelle [8, 14]. Les raisons exactes expliquant ces résultats divergents de la DMO au rachis lombaire restent floues et pourraient être attribuées à des artefacts de tissu mou spécifiques au site lombaire, telles les calcifications vasculaires.

Les données à 24 mois sont limitées, mais une étude prospective randomisée a fait état d'une réduction significative de 9,2 % de la DMO de la hanche totale chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant eu une SG [12]. Cette étude fournit des preuves préliminaires laissant suggérer la poursuite à long terme de la baisse de la qualité des os. Une étude prospective observationnelle de 38 patients opérés par SG a documenté des baisses significatives de la DMO absolue au niveau du rachis lombaire et de la hanche sur une période de 2 ans, qui était d'une ampleur similaire à celle observée chez les patients après RYGB, bien qu'il faille noter que les suppléments de calcium et de vitamine D n'ont pas été fournis aux patients [14]. Étant donné que la perte de poids en excès après SG se prolonge 24 à 36 mois après l'opération et que les marqueurs du remodelage osseux peuvent rester élevés plusieurs années après la chirurgie [14], il apparaît important que des études avec un suivi prolongé des paramètres de la santé osseuse soient menées.

Une récente méta-analyse portant sur les modifications de la DMO après SG fait état de pertes significatives au niveau de la hanche totale (différence moyenne cumulée par rapport au niveau de référence de $-0,06$ g/cm²) et du col du fémur ($-0,05$ g/cm²), mais aucun changement significatif de la DMO du rachis lombaire ($-0,01$ g/cm²) à une moyenne de 12 mois après la SG [15]. Les auteurs notent que l'ampleur de la réduction de la DMO avec la SG à tous les sites régionaux (hanche totale, col du fémur et rachis lombaire) semble être plus faible que celle mise en évidence après une méta-analyse publiée précédemment sur la procédure RYGB [6].

Obésité

Il faut également souligner que la perte osseuse mesurée par *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DXA) peut être discutée du fait d'une précision moindre après une perte de poids chirurgicale due à une modification des ratios du rapport masse grasse-masse maigre dans la région d'intérêt, du durcissement du faisceau en éventail et d'autres facteurs [1]. En outre, la DXA ne peut pas distinguer les compartiments osseux corticaux et trabéculaires, ni évaluer des éléments de la qualité de l'os. Globalement, ces limitations de la DXA pourraient nuire à la mesure exacte de l'ampleur et à la direction des variations de la DMO après chirurgie. Des DMO volumiques mesurées par scanner (QCT) et par scanner périphérique à haute résolution (HRpQCT) pourraient, du fait de leur moindre sensibilité à l'obésité et aux variations de poids, fournir des éléments utiles à la compréhension et à la mise en évidence des pertes osseuses associées à la CB.

En résumé, les données disponibles suggèrent que la DMO diminue sur le squelette axial après SG, mais dans une moindre mesure par rapport à ce qui est observé après RYBG. La procédure de la SG continuant de gagner en popularité, il est essentiel que de plus vastes études cliniques comparant les sujets opérés à des sujets témoins méthodologiquement appropriés soient menées afin d'évaluer de manière exhaustive la santé du squelette osseux en postopératoire et d'élucider les mécanismes sous-jacents de la perte osseuse avec les différentes procédures chirurgicales de perte de poids.

Chirurgie bariatrique et risque de fracture

Les études épidémiologiques publiées au cours de la dernière décennie fournissent des informations précieuses sur l'impact des diverses procédures bariatriques sur le risque de fracture. Une importante distinction qui ressort de la littérature est que le risque de fracture

varie selon le type de procédure. Dans deux études menées au Royaume-Uni, la CB (principalement un anneau gastrique ajustable [AGB]) n'était pas associée à un risque accru de fracture [16]. Étant donné les effets négligeables des AGB sur le métabolisme osseux [17], combinés à la durée médiane relativement courte du suivi de ces études (≤ 3 ans), ces résultats négatifs ne sont pas trop surprenants. Les résultats spécifiques à la procédure chirurgicale ont montré que la procédure AGB ne conduit pas à une augmentation du risque de fracture [18].

La littérature s'est concentrée sur les chirurgies bariatriques métaboliques, c'est-à-dire tous les types de chirurgie bariatrique (à l'exception de l'AGB, qui est purement restrictive), et fait état d'une modeste association positive (c'est-à-dire une multiplication par 1,3 à 2,3 du risque de fracture [19, 20]). Néanmoins, une multiplication par 5 du risque de fracture a été observée sur certains sites squelettiques dans au moins deux études [21, 22].

POINTS FORTS

- Les fractures chez les sujets obèses avant toute chirurgie bariatrique contribuent de façon significative chez les sujets âgés au fardeau global des fractures.
- La perte osseuse consécutive à la *sleeve* gastrectomie (procédure la plus populaire) est de 3 à 7 % sur le squelette axial dans les 6 à 24 mois qui suivent la chirurgie. Cette perte osseuse est moindre que celle associée au *by-pass* gastrique.
- Les données observationnelles rapportent de façon consistante une augmentation du risque de fracture d'un facteur 1,3 à 2,3 après chirurgie.
- Le risque de fracture varie selon le type de chirurgie. Les données les plus robustes concernent la chirurgie par *by-pass* gastrique.
- Une prise en charge clinique multifactorielle associant la consommation adéquate de calcium, de vitamine D et de protéines mais aussi la pratique d'exercices réguliers est recommandée, de même qu'un suivi densitométrique pour les sujets les plus à risque.

Dans une méta-analyse de la littérature disponible sur les bases de données en 2017 englobant toutes les formes de chirurgie bariatrique [19], les estimations regroupées aboutissent à un risque accru de 29 % de toute fracture (RR: 1,29; IC 95 % : 1,18-1,42), avec un risque accru particulièrement observé au niveau non vertébral (RR: 1,42; IC 95 % : 1,08-1,87) et des membres supérieurs (RR: 1,68; IC 95 % : 1,15-2,45). On note également une tendance à l'augmentation du risque de fracture associé aux procédures métaboliques par rapport aux procédures restrictives (RR: 1,54; IC 95 % : 0,96-2,46). De même, une méta-analyse ultérieure publiée en 2019 par Ablett *et al.* [20] a indiqué une augmentation significative du risque de fracture dans les études d'observation portant sur les procédures malabsorptives, mais pas sur les procédures chirurgicales restrictives.

Depuis la publication de ces méta-analyses, d'autres études d'observation ont été publiées [23-26]. Dans l'une des seules études à avoir une proportion

significative d'adultes âgés, Yu *et al.* ont observé un taux de 73 % de risque accru de fractures non vertébrales chez 29 624 bénéficiaires du RYGB contre 12 721 bénéficiaires de l'AGB, en utilisant les données des demandes de remboursement de l'Assurance Maladie sur une période moyenne de 3,5 ans de suivi [24]. Les analyses spécifiques de site révèlent une augmentation significative des fractures de la hanche, du poignet et du bassin chez les bénéficiaires du RYGB (HR allant de 1,5 à 2,8), avec des effets similaires dans les différents sous-groupes d'âge, de sexe et d'ethnie.

Deux publications d'observation encore plus récentes donnent un aperçu du risque de fracture spécifique de site [25, 26]. Comme pour les publications précédentes, les auteurs signalent une légère augmentation (HR: 1,2-2,6) pour le risque de fracture avec la chirurgie bariatrique. Toutefois, lorsque le risque est stratifié par type de chirurgie, cette association n'a persisté que pour le RYGB (et non pour l'AGB, la SG ou la gastroplastie verticale par bande [VBG]). Dans la publication de Paccou *et al.* [26] sur une large (n = 81 984) cohorte rétrospective utilisant les données de la base de données nationale française sur les patients hospitalisés, la SG a été jugée protectrice contre la fracture proximale de l'humérus (HR: 0,65; IC 95 % : 0,45-0,94). Ces résultats renforcent l'observation selon laquelle chaque intervention bariatrique comporterait un profil de risque de fracture unique et spécifique de site.

L'ensemble des données suggère que les procédures métaboliques bariatriques augmentent légèrement le risque de fracture. Cependant, il y a certainement encore des limites aux données disponibles.

Tout d'abord, la comparaison croisée des données est difficile étant donné l'hétérogénéité des populations concernées étudiées. En outre, les caractéristiques de conception des études

publiées varient largement, englobant les différences entre les procédures chirurgicales étudiées, la durée du suivi, le contrôle et l'appariement des groupes et l'ajustement pour les facteurs de confusion importants tels que l'IMC. Enfin, compte tenu des taux de fracture relativement faibles, la plupart des études n'étaient pas suffisamment puissantes pour évaluer correctement le risque de fracture par site squelettique, bien que cela semble être une considération importante.

En dépit de ces réserves, plusieurs conclusions peuvent cependant être énoncées. Tout d'abord, le risque de fracture après une chirurgie bariatrique varie en fonction de la procédure, les données disponibles impliquant davantage les procédures métaboliques, plutôt que celles qui sont purement restrictives, au risque accru de fracture. Il existe des preuves cohérentes dans plusieurs grandes études que le RYGB augmente le risque de fractures cliniquement importantes. Bien que la SG ait récemment surpassé le RYGB en tant que procédure chirurgicale la plus couramment pratiquée, les données sont insuffisantes pour caractériser avec certitude l'incidence

des fractures après la SG. Toutefois, à l'heure actuelle, le risque semble moins élevé que pour le RYGB [22, 23, 26]. Ce risque de fracture semble se manifester plus de 2 ans après la chirurgie et augmente les années suivantes. Il semble être spécifique de site osseux, les sites ostéoporotiques traditionnels tels que la hanche et l'avant-bras étant généralement les plus touchés [27]. Enfin, bien que le risque absolu de fracture soit modeste [28], l'âge moyen d'apparition des fractures est beaucoup plus jeune que ce à quoi on pourrait s'attendre pour les fractures liées à l'âge. Les procédures bariatriques étant de plus en plus pratiquées chez les personnes âgées, le fardeau des fractures est susceptible d'augmenter.

Intervenir pour préserver la santé des os chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique

Une meilleure compréhension mécanistique de l'étiologie du risque de fracture associé à l'obésité et à la CB est nécessaire pour concevoir et évaluer correctement les stratégies de contre-mesure (*fig. 1*).

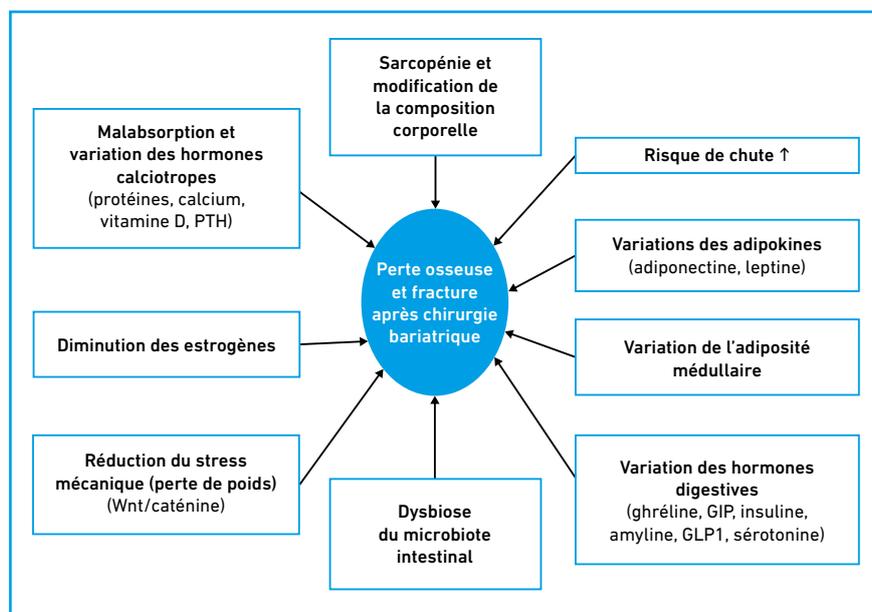


Fig. 1 : Perte osseuse et fracture après chirurgie bariatrique, quelles explications (d'après [2]) ?

I Obésité

Pour une discussion plus détaillée sur les fondements de la perte de poids liée à la CB associée à la perte osseuse, nous renvoyons le lecteur aux revues suivantes [1, 2, 29].

On sait depuis longtemps que la mise en décharge mécanique du squelette entraîne une perte de la masse osseuse et il est donc probable qu'une perte de poids de grande ampleur après CB joue un rôle dans la perte osseuse liée à cette chirurgie. Plusieurs études à court terme ont noté les corrélations entre la baisse de la DMO observée après la chirurgie bariatrique et l'ampleur de la perte de poids et/ou de masse maigre. Cela dit, des études à long terme documentant des élévations des biomarqueurs du remodelage osseux et des réductions continues de la densité osseuse et de la microarchitecture après la stabilisation du poids indiquent que les effets de la perte de poids chirurgicale sur l'os dépassent le strict effet de moindre charge mécanique sur le squelette.

Parmi les autres mécanismes proposés, citons la malabsorption des nutriments, en particulier du calcium, de la vitamine D et des protéines, ainsi que des altérations hormonales, incluant l'hyperparathyroïdie (due à la carence en calcium et/ou en vitamine D) et les variations des hormones gastro-intestinales et/ou adipocytaires. Enfin, il est prouvé que l'augmentation de la fréquence des chutes peut contribuer davantage au taux de fractures. Ainsi, on peut constater qu'un tiers des patients après RYGB signalent deux chutes ou plus et qu'un quart d'entre eux signalent des problèmes d'équilibre dans les 5 années suivant la chirurgie.

Les effets sur le squelette de la chirurgie bariatrique sont multifactoriels [2], une approche pluridisciplinaire pour la gestion clinique est recommandée. Les patients doivent être informés que la supplémentation en calcium (1 200-1 500 mg/jour) et en vitamine D (2 000-3 000 UI/jour) sera à vie, une

évaluation régulière de ces deux micronutriments est nécessaire. Outre le calcium et la vitamine D, un apport adéquat en protéines (60-75 g/jour) est également recommandé, de même que la pratique régulière d'exercices de musculation pour maintenir la masse maigre. Enfin, l'évaluation de la DMO devrait être effectuée dans le cas des procédures les plus à risque et chez les patients à haut risque (par exemple les femmes ménopausées, la présence d'antécédent personnel de fracture de fragilité, les antécédents familiaux d'ostéoporose). Certaines recommandations suggèrent que tous les patients soient suivis par DXA au cours des deux premières années suivant l'opération.

■ Conclusion

En dépit des bénéfices bien connus sur les comorbidités liées à l'obésité, de plus en plus de données impliquent la chirurgie bariatrique dans l'apparition d'effets néfastes sur la santé du squelette. La SG, qui est récemment devenue la chirurgie bariatrique la plus couramment pratiquée, est accompagnée d'une perte osseuse d'environ 3 à 7 % au niveau du squelette axial dans les 6 à 24 mois suivant l'opération. Cette baisse de la DMO, bien qu'elle soit importante, l'est moins que celle qui a été décrite après RYGB. Les données d'observation indiquent de façon constante une augmentation de 1,3 à 2,3 fois du risque de fracture suite à la chirurgie bariatrique. Cependant, le risque semble varier selon le type de chirurgie et il est plus élevé après RYGB. De plus amples informations concernant le risque de fracture associé au SG sont nécessaires.

Une approche clinique holistique et multifactorielle est actuellement recommandée pour prévenir la perte osseuse secondaire à la chirurgie bariatrique, y compris des évaluations régulières de la DMO, la consommation de calcium alimentaire, la prise de la vitamine D et de protéines ainsi que la pratique régulière

d'exercices de musculation. Des essais conçus pour optimiser l'adhésion aux stratégies d'intervention basées sur des changements de mode de vie et les effets du traitement, ainsi que ceux qui identifient d'autres thérapies de contre-mesure (y compris les approches pharmacologiques), sont nécessaires pour guider les praticiens sur la meilleure façon de gérer les conséquences squelettiques potentiellement coûteuses de la chirurgie bariatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. YU EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *J Bone Miner Res*, 2014; 29:1507-1518.
2. GAGNON C, SCHAFER AL. Bone health after bariatric surgery. *JBMR Plus*, 2018; 2:121-133.
3. LESPESSAILLES E, PACCOU J, JAVIER R-M *et al.*, GRIO Scientific Committee. Obesity, bariatric surgery and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104: 4756-4768.
4. MELISSAS J, KOUKOURAKI S, ASKOXYLAKIS J *et al.* Sleeve Gastrectomy – A Restrictive Procedure? *Obes Surg*, 2007;17:57-62.
5. KO B-J, MYUNG SK, CHO K-H *et al.* Relationship between bariatric surgery and bone mineral density: a meta-analysis. *Obes Surg*, 2016;26:1414-1421.
6. LIU C, WU D, ZHANG J-F *et al.* Changes in bone metabolism in morbidly obese patients after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*, 2016;26:91-97.
7. LEE Y, DOUMOURAS AG, YU J *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic roux-en-y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of weight loss, comorbidities, and biochemical outcomes from randomized controlled trials. *Ann Surg*, 2019 [online ahead of print].
8. BREDELLA MA, GREENBLATT LB, EJAZI A *et al.* Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. *Bone*, 2017;95:85-90.
9. IVASKA KK, HUOVINEN V, SOINIO M *et al.* Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Bone*, 2017;95:47-54.
10. ADAMCZYK P, BUŻGA M, HOLÉCZY P *et al.* Bone mineral density and body composition after laparoscopic sleeve gastrectomy in men: A short-term longitudinal study. *Int J Surg*, 2015;23:101-107.

11. ADAMCZYK P, BUŻGA M, HOLÉCZY P *et al.* Body size, bone mineral density, and body composition in obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy: a 1-year longitudinal study. *Horm Metab Res*, 2015;47:873-879.
12. MAGHRABI AH, WOLSKI K, ABOOD B *et al.* Two-year outcomes on bone density and fracture incidence in patients with T2DM randomized to bariatric surgery versus intensive medical therapy: Bone density in diabetes after bariatric surgery. *Obesity*, 2015;23:2344-2348.
13. MISRA M, SINGHAL V, CARMINE B *et al.* Bone outcomes following sleeve gastrectomy in adolescents and young adults with obesity versus non-surgical controls. *Bone*, 2020;134:115290.
14. MUSCHITZ C, KOCIJAN R, MARTERER C *et al.* Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:891-901.
15. JARUVONGVANICH V, VANTANASIRI K, UPALA S *et al.* Changes in bone mineral density and bone metabolism after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*, 2019;15:1252-1260.
16. LALMOHAMED A, DE VRIES F, BAZELIER MT *et al.* Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ*, 2012;345:e5085-e5085.
17. YU EW, WEWALKA M, DING S-A *et al.* Effects of gastric bypass and gastric banding on bone remodeling in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:714-722.
18. ROUSSEAU C, JEAN S, GAMACHE P *et al.* Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ*, 2016;i3794.
19. ZHANG Q, CHEN Y, LI J *et al.* A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. *Obes Rev*, 2018;19:728-736.
20. ABLETT AD, BOYLE BR, AVENELL A. Fractures in adults after weight loss from bariatric surgery and weight management programs for obesity: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*, 2019;29:1327-1342.
21. NAKAMURA KM, HAGLIND EGC, CLOWES JA *et al.* Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int*, 2014;25:151-158.
22. JAVANAINEN M, PEKKARINEN T, MUSTONEN H *et al.* Two-year nutrition data in terms of vitamin D, vitamin B12, and albumin after bariatric surgery and long-term fracture data compared with conservatively treated obese patients: a retrospective cohort study. *Obes Surg*, 2018;28:2968-2975.
23. FASHANDI AZ, MEHAFFEY JH, HAWKINS RB *et al.* Bariatric surgery increases risk of bone fracture. *Surg Endosc*, 2018;32:2650-2655.
24. YU EW, KIM SC, STURGEON DJ *et al.* Fracture risk after Roux-en-Y gastric bypass vs adjustable gastric banding among medicare beneficiaries. *JAMA Surg*, 2019;154:746.
25. AHLIN S, PELTONEN M, SjöHOLM K *et al.* Fracture risk after three bariatric surgery procedures in Swedish obese subjects: up to 26 years follow-up of a controlled intervention study. *J Intern Med*, 2020;287:546-557.
26. PACCOU J, MARTIGNÈNE N, LESPESSAILLES E *et al.* Gastric bypass but not sleeve gastrectomy increases risk of major osteoporotic fracture: French population-based cohort study. *J Bone Miner Res*, 2020;35:4012.
27. LU C-W, CHANG Y-K, CHANG H-H *et al.* Fracture risk after bariatric surgery: a 12-year nationwide cohort study. *Medicine*, 2015;94:e2087.
28. YU EW, LEE MP, LANDON JE *et al.* Fracture risk after bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding. *J Bone Miner Res*, 2017;32:1229-1236.
29. CASIMIRO I, SAM S, BRADY MJ. Endocrine implications of bariatric surgery: a review on the intersection between incretins, bone, and sex hormones. *Physiol Rep*, 2019;7:e14111.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

The screenshot displays the homepage of the Performances Médicales website. At the top, the logo 'performances médicales' is on the left, and navigation links 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS' are on the right. The main banner features a purple and red background with a virus-like structure and the text 'Peau et infection par le VIH: le dermatologue au cœur de la prise en charge' by Paul Poizat-Martin. Below the banner is a grid of eight journal covers, each with a title, issue number, and a 'réalités' logo. The journals are: 1. 'réalités' n° 358 CARIOLOGIQUES; 2. 'réalités' n° 244 PÉDIATRIQUES; 3. 'réalités' n° 276 OPHTALMOLOGIQUES; 4. 'réalités' n° 39 CHIRURGIE PLASTIQUE; 5. 'réalités' n° 206 GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE; 6. 'réalités' n° 290 Parasitologie et DÉRMATO-VÉNÉROLOGIE; 7. 'réalités' n° 282 THERAPIES EN DÉRMATO-VÉNÉROLOGIE; 8. 'réalités' n° 276 OPHTALMOLOGIQUES. Each journal cover includes a QR code and a 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER' button. Below the grid is the 'NOS CONGRÈS' section, featuring three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophthalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques). Each logo has an 'EN SAVOIR PLUS' button.

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