

# réalités

n° 211

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

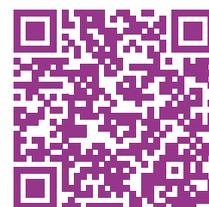
Dépistage du cancer du sein en cas de risque familial

Hyperandrogénie en postménopause

Où en est-on de la greffe utérine ?

Prolapsus et rééducation périnéale

Psoriasis et procréation



## 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  
C. Poussin (assistante)

## 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

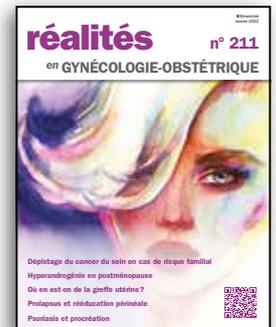
## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0322 T 81367  
ISSN : 1264-8809  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2022

## Sommaire

Janvier 2022

# n° 211



## CHIRURGIE

- 3** Où en est-on de la greffe utérine ?  
M. Carbonnel, J.-M. Ayoubi

## CANCÉROLOGIE

- 9** Dépistage du cancer du sein  
en cas de risque familial  
C. Evrevin, C. Rousset-Jablonski

## MÉNOPAUSE

- 15** Hyperandrogénie  
en postménopause  
I. Guilhaume, N. Chabbert-Bufferet

## RÉÉDUCATION

- 21** Prolapsus et rééducation périnéale  
S. Galliac-Alanbari

## FERTILITÉ

- 27** Psoriasis et procréation  
M. Kemula

Un bulletin d'abonnement est en page 20.

Image de couverture :  
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

## Chirurgie

# Où en est-on de la greffe utérine ?

**RÉSUMÉ :** La transplantation utérine (TU) est le premier traitement proposé pour traiter les facteurs utérins absolus d'infertilité. C'est également la première transplantation d'organe de nature transitoire – pour la durée de 1 à 2 grossesses – proposée pour une indication non vitale : la capacité de porter un enfant et de lui donner naissance.

Si la TU est toujours à l'étape expérimentale, aujourd'hui plus de 70 greffes ont été réalisées dans le monde et 30 enfants sont nés en bonne santé [1]. La première en France a été réalisée par notre équipe à l'hôpital Foch de Suresnes en 2019 [2]. Elle a permis la naissance d'une petite fille en bonne santé en 2021.



**M. CARBONNEL, J.-M. AYOUBI**  
Service de Gynécologie-obstétrique  
et Médecine de la reproduction,  
Hôpital Foch, SURESNES.

La transplantation utérine (TU) est un nouveau type de transplantation. En effet, il s'agit d'une transplantation d'organe temporaire dans le but d'améliorer la qualité de vie, en permettant aux patientes dépourvues d'utérus d'être enceintes et d'obtenir la naissance d'un ou de deux enfants bien portants.

Le succès de différentes étapes est nécessaire pour garantir le succès de la

greffe. Les patientes donneuses (D) et receveuses (R) doivent être scrupuleusement sélectionnées et "compatibles" au niveau immunologique. Ensuite, la patiente R doit effectuer une fécondation *in vitro* (FIV) afin d'obtenir une dizaine d'embryons de bonne qualité. La chirurgie de la greffe reste l'étape la plus délicate en raison du petit calibre des vaisseaux utérins. Un traitement immunosuppresseur est ensuite instauré puis adapté afin de permettre le trans-

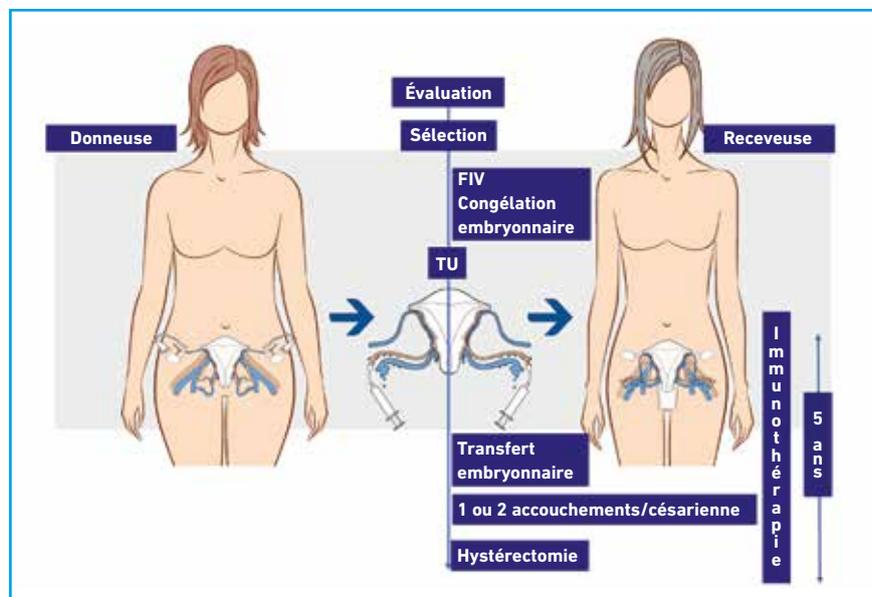


Fig. 1 : Les différentes étapes de la transplantation utérine.

## Chirurgie

fert d'embryon en l'absence de signes de rejet. La grossesse nécessite un suivi rapproché. Une césarienne est systématiquement réalisée pour la naissance. L'utérus est enfin retiré après une ou deux grossesses pour éviter les risques des traitements immunosuppresseurs au long cours. Les différentes étapes de la greffe sont résumées dans la **figure 1**. Aujourd'hui, la TU reste dans le domaine expérimental, avec environ 70 greffes réalisées dans le monde. Si elle rentrait dans le domaine du soin, elle pourrait potentiellement s'adresser à 150 000 patientes en Europe présentant une infertilité utérine [3].

### Résultats globaux

Après un échec de TU en Arabie saoudite à partir d'une donneuse vivante (DV) en 2002 [4] et une greffe fonctionnelle en Turquie à partir d'une donneuse en état de mort cérébrale (DD), mais présentant des fausses couches à répétition, la première naissance d'un bébé en bonne santé après TU à partir d'une DV a été rapportée par le Pr Brännström et son équipe en 2014, dans le cadre du premier essai de TU [5, 6]. Cet essai a été réalisé en Suède à partir de DV pour 9R : 8 ayant un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH, agénésie utérine congénitale) et 1 ayant eu une hystérectomie pour cancer du col de l'utérus. Les résultats de cet essai ont été excellents : 7 greffons étaient fonctionnels (2 ont été retirés pour cause de thrombose et d'infection), 6 patientes ont donné naissance à des bébés en bonne santé, dont 2 bébés pour 2 receveuses, et une a fait plusieurs fausses couches. Cette équipe a réalisé son deuxième essai de TU avec une chirurgie par cœlioscopie robot-assistée pour le prélèvement utérin à la DV et a rapporté une première naissance dans cet essai [7]. Ils réalisent actuellement un essai à partir de DD.

À ce jour, plus de 70 cas de TU ont été réalisés dans le monde entier et une vingtaine d'équipes médicales travaillent sur

la TU [1]. Les essais les plus importants ont été réalisés en Suède, en Tchéquie et aux États-Unis [8-10], et la TU a été pratiquée principalement à partir de DV (55 cas). 17 ont été réalisées à partir de DD. Le succès de la TU a été d'environ 76 % : 78 % pour les DV et 68 % pour les DD. Plus de 30 enfants en bonne santé sont nés après TU. Si la majorité des enfants sont nés grâce à une DV, 3 naissances ont été signalées grâce à des DD au Brésil, en Tchéquie et aux États-Unis, ce qui confirme la faisabilité de cette approche [1].

### Les donneuses

#### 1. Sélection des donneuses vivantes

Les DV étaient apparentées, le plus souvent des mères, sauf dans l'essai de Baylor avec certaines donneuses altruistes non apparentées [11]. Les DV ont bénéficié d'un examen approfondi avant la transplantation afin d'évaluer la fonctionnalité potentielle et les risques d'une transplantation.

Les examens comprenaient une évaluation du col de l'utérus pour détecter une dysplasie et une infection par le papillomavirus humain (HPV), contre-indiquant la greffe. L'examen de l'utérus et des vaisseaux sanguins était réalisé par échographie vaginale, hystéroscopie diagnostique, angioscanner, angio-IRM pelvienne et artériographie selon les équipes. Un utérus sain et des vaisseaux utérins de bon calibre sans artériosclérose étaient des prérogatives au succès de la greffe [12]. Les compatibilités ABO et HLA, avec notamment l'absence d'anticorps anti-HLA de la R dirigés contre la D, étaient indispensables avant inclusion, puis des analyses sanguines approfondies (fonctions générales, hépatiques et rénales, absence d'infection transmissible) et des évaluations cliniques ont été effectuées par des spécialistes [6].

Les critères d'exclusion et d'inclusion de notre équipe sont présentés dans le **tableau I** [2].

#### 2. Prélèvement utérin

Le prélèvement de l'utérus doit être plus étendu qu'une hystérectomie radicale afin d'avoir une longueur suffisante de vaisseaux utérins (généralement des artères et des veines utérines) pour permettre une anastomose termino-latérale sur les vaisseaux iliaques externes de la R. L'utérus doit également être prélevé avec des parties des ligaments ronds, des ligaments utérosacrés, une portion étendue de péritoine vésical et une partie du vagin pour l'anastomose avec celui de la receveuse. La dissection des veines utérines est très complexe en raison de la position proche des uretères et de la présence de nombreux plexus et branches. Une urétérolyse complète est systématique et l'ablation d'un patch des vaisseaux iliaques est souvent nécessaire.

Le temps opératoire était d'environ 10 heures dans le premier essai suédois réalisé avec laparotomie [6]. L'ablation de l'utérus expose les DV à des risques chirurgicaux, en particulier des risques de complications urétérales, et 18 % des donneuses vivantes ont présenté des complications nécessitant une intervention avec anesthésie [1].

#### 3. Donneuses décédées

La TU provenant de DD est encore à ses débuts, avec un taux de réussite plus faible que celui des DV. C'est bien sûr une alternative intéressante pour éviter les complications des DV et faciliter l'anastomose chez la R avec des vaisseaux de plus gros calibre (vaisseaux iliaques). Seuls 17 cas ont été rapportés dans la littérature, mais de nombreuses équipes effectuent des essais [1].

Pour l'équipe turque et de Baylor, l'utérus a été le premier organe à être prélevé, pour les autres équipes, l'utérus a été retiré après les organes vitaux à la fin de la procédure avec un temps d'ischémie froide plus long et une canulation modifiée sur les vaisseaux iliaques. Le

	Receveuse	Donneuse
<b>Critères de sélection : Étape 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Âgée 18-38 ans</li> <li>● Se présentant avec donneuse apparentée</li> <li>● IMC &lt; 30</li> <li>● MRKH type 1</li> <li>● Ou MRKH type 2 avec un rein orthotopique unique</li> <li>● Ou après hystérectomie pour un cancer du col de l'utérus de stage IA (FIGO 2018) en rémission depuis 5 ans et non traité par radiothérapie</li> <li>● Pas d'enfants</li> <li>● En couple stable</li> <li>● Groupe sanguin compatible avec la donneuse</li> <li>● Vagin résiduel de 6 cm ou plus</li> <li>● Affiliée à la Sécurité sociale</li> <li>● Pas de sévères comorbidités</li> <li>● Pas de malformations associées à l'exception du rein unique</li> <li>● Pas d'oligo-asthénospermie ou azospermie chez le partenaire</li> <li>● Pas d'antécédents de cancer (excepté cancer du col de l'utérus)</li> <li>● Pas d'antécédents de transfusion</li> <li>● Pas d'antécédents de chirurgie abdominale ou pelvienne complexe</li> <li>● Pas de reconstruction vaginale avec un segment intestinal</li> <li>● Pas de maladies infectieuses transmissibles au sein du couple</li> <li>● Non fumeuse, pas d'antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme actif</li> <li>● Couple parlant français</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Âgée 40-65 ans</li> <li>● Apparentée à la receveuse</li> <li>● IMC &lt; 30</li> <li>● Avoir au moins un enfant en bonne santé (pas de fausse couche récurrente, pas d'accouchement prématuré, pas de prééclampsie, pas de césarienne)</li> <li>● Groupe sanguin compatible avec la receveuse</li> <li>● Affiliée à la Sécurité sociale</li> <li>● Pas de comorbidités sévères</li> <li>● Pas d'antécédents de cancer</li> <li>● Pas de cicatrice utérine ou de chirurgie utérine majeure</li> <li>● Pas d'antécédents de conisation</li> <li>● Pas de maladie utérine</li> <li>● Pas de maladies infectieuses transmissibles</li> <li>● Pas d'antécédents de chirurgie abdominale ou pelvienne majeure</li> <li>● Non fumeuse, pas d'antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme actif</li> <li>● Parlant français</li> </ul>
<b>Critères de sélection : Étape 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Évaluation psychologique favorable</li> <li>● Receveuse et son partenaire ayant donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude</li> <li>● Accord du comité multidisciplinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Évaluation psychologique favorable</li> <li>● Donneuse ayant donné son consentement éclairé pour participer à l'étude</li> <li>● Accord du comité multidisciplinaire</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion : Étape 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Test normal de thrombophilie</li> <li>● Compatibilité HLA avec la donneuse</li> <li>● Test négatif HPV oncogène</li> <li>● Test PCR négatif au virus herpès simplex 1 et 2</li> <li>● Pas d'infection gynécologique</li> <li>● Pas de maladies infectieuses transmissibles au sein du couple</li> <li>● Bonne réserve ovarienne : AMH &gt; 1,5, CFA &gt; 10</li> <li>● Échographie pelvienne normale</li> <li>● Pas de diabète</li> <li>● Fonction rénale et hépatique normale</li> <li>● Hémostase normale</li> <li>● Spermogramme du partenaire normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Frottis vaginal normal</li> <li>● Compatibilité HLA avec la donneuse</li> <li>● Test négatif HPV oncogène</li> <li>● Test PCR négatif au virus herpès simplex 1 et 2</li> <li>● Pas d'infection gynécologique</li> <li>● Pas de maladies infectieuses transmissibles</li> <li>● Sérologies négatives CMV et/ou EBV (si la receveuse est négative)</li> <li>● Sérologie négative HHV8 (si la receveuse est négative)</li> <li>● Échographie pelvienne normale</li> <li>● Pas de diabète</li> <li>● Fonction rénale et hépatique normale</li> <li>● Hémostase normale</li> <li>● Biopsie de l'endomètre normale</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion : Étape 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ECG normal</li> <li>● IRM abdominal et pelvien normal</li> <li>● Radio pulmonaire normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bonne qualité des vaisseaux utérins examinés par angio-IRM, angioscanner et artériographie</li> <li>● IRM abdomino-pelvienne normale</li> <li>● ECG normal</li> <li>● Échographie des vaisseaux du cou normale</li> <li>● Mammographie normale</li> <li>● Échographie abdominale normale</li> <li>● Radio pulmonaire normale</li> </ul>
<b>Inclusion définitive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Au moins 10 embryons congelés par FIV</li> <li>● Tests normaux 7 jours avant la chirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tests normaux 7 jours avant la chirurgie</li> </ul>

Tableau I : Critères de sélection et d'inclusion français (hôpital Foch).

## Chirurgie

### POINTS FORTS

- 70 greffes utérines ont été réalisées dans le monde avec la naissance de 30 enfants en bonne santé.
- La première naissance française après greffe utérine a eu lieu en 2021 à l'hôpital Foch.
- Dans près de 75 % des cas, la greffe a été fonctionnelle et, dans 50 %, a permis la naissance d'un enfant.
- La chirurgie de la greffe utérine reste complexe et doit être simplifiée pour permettre le passage du stade expérimental à la pratique courante.

principal problème de cette approche est le risque hémorragique lors de la reperfusion, en raison d'une explantation rapide chez la DD sans ligature des petits vaisseaux. Une dissection et une ligature minutieuse des vaisseaux sont donc nécessaires, même lors du prélèvement de l'utérus à partir d'une DD.

Une autre limite est la brièveté du délai d'évaluation de l'utérus. Le statut sérologique, la compatibilité immunologique et la qualité des vaisseaux sont le plus souvent mal évalués. Dans de nombreux protocoles de DD, un scanner seul était effectué. L'équipe tchèque a également effectué une cytologie cervicale, une échographie transvaginale et une hystéroscopie pour examiner l'utérus des DD avant le don [9].

Les difficultés d'organisation de la TU en cas d'urgence et l'accessibilité de greffes adaptées constituent d'autres limites [13].

### Les receveuses

#### 1. Sélection des receveuses

Dans la majorité des essais, les R n'avaient pas d'utérus, la plupart du temps de manière congénitale (syndrome MRKH). Une patiente avait subi une hystérectomie pour un cancer du col de l'utérus, 2 des hystérectomies pour des myomes

et une avait eu une hystérectomie post-partum pour une hémorragie [4, 6]. Une seule patiente avait une infertilité par non-fonctionnalité utérine : un syndrome d'Asherman dans l'équipe indienne [14].

Un examen médical approfondi des R était nécessaire avant l'inclusion. Les receveuses de plus de 38 ans et avec une faible réserve ovarienne étaient exclues, garantissant une plus grande chance de réussite de la FIV [6]. L'obtention d'un nombre suffisant d'embryons était nécessaire pour l'inclusion définitive. La limite supérieure de l'indice de masse corporelle (IMC) pour la receveuse était en général de 28 (kg/m<sup>2</sup>). Les receveuses ne devaient pas présenter de comorbidité grave ni d'antécédents médicaux. Les patientes avec rein unique, souvent associé aux MRKH, n'ont pas été exclues dans la majorité des séries [6]. La plupart des études ont exclu la reconstruction vaginale avec un segment sigmoïde ou jéjunale en raison de l'inflammation et des risques de fausse couche et d'échec de l'implantation [15]. Les R étaient en couple stable. Elles bénéficiaient d'investigations cliniques, biologiques, psychologiques et radiologiques approfondies.

Les critères des inclusions françaises sont résumés dans le **tableau I**.

#### 2. Transplantation utérine

L'opération chirurgicale pour la R commence avant la fin de l'intervention sur DV dans une salle adjacente. La première étape est la dissection du fond vaginal. Les vaisseaux iliaques externes sont ensuite disséqués et le greffon utérin est placé en position orthotopique avec une anastomose termino-latérale avec les vaisseaux iliaques. L'utérus est ensuite fixé dans le pelvis. La durée de l'opération a été de près de 5 heures dans l'essai suédois [6].

Le risque d'échec de la greffe est de l'ordre de 20 %, par thrombose principalement en raison de la petite taille des vaisseaux ou par infection (*herpes simplex virus* [HSV], fongique et bactérienne) [1]. D'autres complications ont été décrites par l'équipe tchèque : 3 sténoses vaginales et une fistule vésico-vaginale [9].

#### 3. Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur est comparable à celui utilisé pour la greffe de rein. Dans l'essai suédois, l'induction était assurée par anti-thymoglobulines 2,5 mg/kg (J0 et J1) et méthylprednisolone 500 mg IV, puis par mycophénolate mofétil (MMF) pendant 6 mois avec relais par azathioprine, tacrolimus et enfin prednisone seulement pendant 1 semaine ou en cas de rejet [6]. Ce protocole a ensuite été modifié avec l'induction de basiliximab 20 mg (J0 et J4) au lieu d'anti-thymoglobulines, puis d'azathioprine dès le départ au lieu du MMF en combinaison avec le tacrolimus. En effet, le MMF étant tératogène, il doit être relayé par de l'azathioprine 2 mois avant le transfert d'embryon.

Une surveillance étroite de la R est effectuée pour rechercher des signes de rejet, qui sont le plus souvent asymptomatiques : les anticorps anti-HLA sont testés régulièrement. En outre, des biopsies du col de l'utérus sont effectuées une fois par semaine pendant le premier mois suivant la transplantation et une fois par

mois par la suite, ainsi que pendant la grossesse, pour rechercher un rejet cellulaire [16]. Des épisodes de rejet ont été rapportés, mais aucun n'a nécessité une explantation. La Société internationale de transplantation utérine (ISUTx) recommande de conserver le greffon pendant 5 ans au maximum afin de réduire les risques d'immunosuppression à long terme.

#### 4. Grossesse

Les grossesses spontanées ne sont pas possibles après TU. Les trompes de Fallope sont retirées lors de l'opération en raison de leur dévascularisation. Les receveuses doivent bénéficier d'une fécondation *in vitro* quelques mois avant la transplantation afin d'obtenir suffisamment d'embryons congelés [17].

Le transfert d'embryons a été d'abord effectué un an après la TU sur la base de recommandations pour d'autres transplantations d'organes solides. Ce délai a ensuite été raccourci dans certaines équipes [18]. Deux patientes ont fait des fausses couches à répétition : l'une d'entre elles avait été opérée auparavant pour une reconstruction vaginale avec un segment de jéjunum [19]. 34 naissances d'enfants en bonne santé ont été rapportées sur 72 greffes, ce qui représente un taux de succès de près de 50 % de la transplantation utérine [1]. Des complications ont été néanmoins souvent associées : on note 5 prééclampsies, 2 hypertensions artérielles (HTA) gravidiques, 1 placenta *accreta* avec insuffisance rénale, 3 ruptures prématurées des membranes, 3 diabètes gestationnels, 2 cholestases, 1 oligoamnios, 1 pyélonéphrite et des accouchements le plus souvent prématurés. Une césarienne systématique était pratiquée entre 31 et 37 semaines de gestation.

Aucun cas de mortalité néonatale ou fœtale, retard de croissance intra-utérin ou malformation congénitale n'a été décrit. Une attention particulière doit être accordée à la menace d'accouche-

ment prématuré, car les contractions utérines ne sont pas ressenties par les patientes. La césarienne et l'hystérectomie peuvent être pratiquées en même temps ou séparément. Deux grossesses et une greffe utérine à 5 ans sont recommandées par l'ISUTx.

### ■ Questions éthiques et limites

Les enfants ont une place majeure dans notre société moderne. Ils sont associés au bien-être des parents dans les pays

développés. En outre, l'acceptation sociale des femmes stériles est encore faible, selon les pays et les religions. Des questions éthiques ont été soulevées depuis les débuts de la TU et sont toujours d'actualité. Le fait le plus important est que l'utérus n'est pas un organe vital.

La TU comporte des risques réels pour les DV, les R et leurs enfants potentiels. D'autres options sont disponibles : l'acceptation de la stérilité, l'adoption et la grossesse pour autrui (GPA). L'adoption est un processus long et fastidieux qui

1. La receveuse
a. est une femme génétiquement en âge de procréer sans contre-indication médicale à la transplantation,
b. a documenté une infertilité utérine congénitale ou acquise qui a échoué à tous les traitements standards et conservateurs actuels,
c. (c1) a une contre-indication personnelle ou légale aux mesures de gestation pour autrui et d'adoption et désire avoir un enfant, ou (c2) sollicite la TU uniquement comme mesure pour vivre la gestation, en comprenant les limites fournies par la TU à cet égard,
d. n'a pas vu sa décision de subir la TU jugée irrationnelle par une évaluation psychologique d'experts et n'a pas de comorbidité psychologique qui interfère avec le bilan diagnostique ou le traitement,
e. ne présente pas d'inaptitude flagrante à la maternité,
f. est susceptible de prendre des médicaments antirejet et de faire un suivi avec l'équipe médicale de manière responsable, et
g. est suffisamment responsable pour consentir, suffisamment informée pour prendre une décision responsable.
2. La donneuse
a. est une femme en âge de procréer sans contre-indication médicale au don,
b. (b1) a attesté à plusieurs reprises son souhait de ne plus avoir d'enfant ou (b2) a signé une directive avancée pour le don d'organes post-mortem,
c. n'a aucun antécédent de lésion utérine ou de maladie, et
d. est suffisamment responsable pour consentir, suffisamment informée pour prendre une décision responsable et non sous la contrainte.
3. L'équipe soignante
a. fait partie d'une institution qui répond au troisième critère de Moore en ce qui concerne la stabilité institutionnelle,
b. a fourni un consentement éclairé adéquat aux deux parties concernant les risques, les séquelles potentielles et les chances de succès et d'échec,
c. n'a aucun conflit d'intérêts indépendamment ou avec l'une ou l'autre des parties, et
d. a le devoir de préserver l'anonymat si la donneuse ou la receveuse ne renonce pas explicitement à ce droit.
<b>Note :</b> en supposant qu'une greffe utérine humaine (GU) conduit à une gestation viable et s'avère médicalement sans danger pour la mère et le fœtus, une femme peut être considérée comme candidate à une greffe utérine si et seulement si tous les critères ci-dessus, en ce qui concerne les trois groupes distincts, sont respectés.

Tableau II : Critères révisés de Montréal pour la faisabilité éthique de la transplantation utérine (TU).

## Chirurgie

aboutit rarement. En cas d'adoption, la mère n'expérimente pas la grossesse de son enfant génétique. La GPA ne présente pas de risques physiques pour les futurs parents, mais des risques pour la personne qui porte la grossesse. Cette dernière option soulève d'autres questions éthiques. Elle est considérée comme inappropriée dans de nombreuses régions du monde et est illégale dans plusieurs pays européens, comme la France ou la Suède.

Une position éthique pourrait être de restreindre la TU aux femmes qui ne peuvent, pour des raisons financières, juridiques, éthiques, religieuses ou de disponibilité, poursuivre une option moins risquée. À l'avenir, avec une diminution potentielle des risques de TU, ce paradigme pourrait évoluer. Les critères de Montréal pour la faisabilité éthique de la TU, révisés en 2013, sont utiles pour définir les indications et les limites [20] (*tableau II*).

### Conclusion

Même si plus de 70 opérations ont été réalisées dans le monde, la TU est encore au stade expérimental. Sa faisabilité a été prouvée par différentes équipes, mais de nombreuses recherches seront encore nécessaires pour confirmer sa reproductibilité et sa sécurité. Des simplifications de cette chirurgie complexe sont nécessaires pour faire passer la TU de la phase expérimentale à la pratique courante. Il convient également de garder à l'esprit les considérations éthiques afin d'offrir les meilleures options pour ce nouveau traitement de l'infertilité utérine.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARDS EG, FARRELL RM, RICCI S *et al*. Uterus transplantation: state of the art in 2021. *J Assist Reprod Genet*, 2021; 38:2251-2259.
2. CARBONNEL M, REVAUX A, MENZHULINA E *et al*. Uterus transplantation with live donors: screening candidates in one french center. *J Clin Med*, 2020;9:2001.
3. SIEUNARINE K, ZAKARIA FB, BOYLE DC *et al*. Possibilities for fertility restoration: a new surgical technique. *Int Surg*, 2005;90:249-256.
4. FACEEH W, RAFFA H, JABBAD H *et al*. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002;76:245-251.
5. BRANNSTROM M, JOHANNESON L, BOKSTROM H *et al*. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*, 2015;385:607-616.
6. BRANNSTROM M, JOHANNESON L, DAHM-KAHLER P *et al*. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*, 2014;101:1228-1236.
7. BRANNSTROM M, DAHM-KAHLER P, KVARNSTROM N *et al*. Livebirth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020;99:1222-1229.
8. JOHANNESON L, KVARNSTROM N, MOLNE J *et al*. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril*, 2015;103:199-204.
9. CHMEL R, NOVACKOVA M, JANOUSEK L *et al*. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant*, 2019;19:855-864.
10. RAMANI A, TESTA G, GHOURI Y *et al*. DUETS (Dallas UtErus Transplant Study): Complete report of 6-month and initial 2-year outcomes following open donor hysterectomy. *Clin Transplant*, 2020;34:e13757.
11. Johannesson L, Koon EC, Bayer J *et al*. DUETS (Dallas UtErus Transplant Study): Early outcomes and complications of robot-assisted hysterectomy for living uterus donors. *Transplantation*, 2021;105:225-230.
12. JARVHOLM S, KVARNSTROM N, DAHM-KAHLER P *et al*. Donors' health-related quality-of-life and psychosocial outcomes 3 years after uterus donation for transplantation. *Hum Reprod*, 2019;34:1270-1277.
13. TESTA G, ANTHONY T, MCKENNA GJ *et al*. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. *Am J Transplant*, 2018;18:679-683.
14. PUNTAMBEKAR S, TELANG M, KULKARNI P *et al*. Laparoscopic-assisted uterus retrieval from live organ donors for uterine transplant. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018;25:571-572.
15. ERMAN AKAR M, OZKAN O, AYDINURAZ B *et al*. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril*, 2013; 100:1358-1363.
16. MOLNE J, BROECKER V, EKBERG J *et al*. Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection. *Am J Transplant*, 2017;17:1628-1636.
17. DE ZIEGLER D, PIRTEA P, CARBONNEL M *et al*. Assisted reproductive technology strategies in uterus transplantation. *Fertil Steril*, 2019;112:19-23.
18. JOHANNESON L, WALL A, PUTMAN JM *et al*. Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation - DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *BJOG*, 2019;126:1305-1309.
19. OZKAN O, AKAR ME, OZKAN O *et al*. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril*, 2013;99:470-476.
20. LEFKOWITZ A, EDWARDS M, BALAYLA J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: an update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril*, 2013;100:924-926.

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

## Cancérologie

# Dépistage du cancer du sein en cas de risque familial

**RÉSUMÉ:** En 2014, la Haute Autorité de santé (HAS) a mis en œuvre des stratégies de dépistage spécifiques chez les femmes considérées comme à “haut risque”.

La consultation d’oncogénétique contribue à évaluer un risque individuel à partir d’une histoire familiale pour en tirer les recommandations sur un parcours optimisé de suivi. En cas d’altération génétique identifiée, une surveillance mammaire clinique et radiologique rapprochée sera proposée, avec possibilité d’avoir recours à une chirurgie de réduction de risque. En cas d’antécédent familial de cancer du sein avec un score d’Eisinger  $\geq 3$  et en l’absence d’identification d’une mutation génétique dans la famille, l’utilisation d’un score de calcul de risque permettra d’adapter le niveau de risque, “élevé” ou “très élevé”.



**C. EVREVIN**

Service d’Oncogénétique,  
Hôpital de la Salpêtrière, PARIS.



**C. ROUSSET-JABLONSKI**

Département de Chirurgie,  
Centre Léon Bérard, LYON.

En 2018, l’Institut national du cancer (INCa) estimait le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France à 59 000 et le nombre de décès à 12 000. En France, une femme sur 8 sera confrontée au cancer du sein au cours de sa vie. Détecté à un stade précoce, le cancer du sein peut toutefois être guéri dans plus de 90 % des cas et soigné par des traitements moins agressifs. C’est pourquoi un programme national de dépistage organisé (DO) du cancer du sein a été mis en place par les pouvoirs publics en 1994 et généralisé dans toute la France depuis 2004.

### Définition du risque familial et indication de la consultation d’oncogénétique

Environ 5 % des cancers du sein s’inscrivent dans un contexte familial. Dans la majorité des cas, ces cancers surviennent à un âge précoce par rapport aux cancers dits “sporadiques” et, ainsi, avant l’âge instauré pour le dépistage organisé. En 2014, la Haute Autorité de santé (HAS) a mis en œuvre des stratégies de dépistage spécifiques chez les femmes considérées comme à “haut risque”, c’est-à-dire

celles qui présentent d’autres facteurs de risque de survenue de cancer du sein que leur seul âge [1].

Depuis 2004, le score d’Eisinger (**tableau 1**) est validé en pratique courante pour poser l’indication de la consultation d’oncogénétique en prenant en compte l’ensemble des antécédents familiaux. À l’interrogatoire, les antécédents de chacune des deux branches parentales sont recueillis. Chaque cas de cancer se voit attribuer une cotation en

Antécédents familiaux	Cotation
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l’ovaire	3

**Tableau 1:** Score d’Eisinger. Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).

## Cancérologie

fonction de l'âge de survenue et du type de cancer (sein ou ovaire). La somme de ces cotations permet de calculer, dans chacune des branches parentales (sans les additionner entre elles), le score de la patiente [2].

Selon les recommandations de la HAS de 2014 (fig. 1) :

- en cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger < 3, aucun dépistage spécifique n'est justifié en dehors du programme de dépistage organisé ;
- en cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger ≥ 3, une consultation d'oncogénétique est indiquée.

Chez les femmes prises en charge pour un cancer, certaines situations constituent également une indication de consultation d'oncogénétique. Il s'agit des indications sur critère individuel (tout cancer du sein avant 40 ans, tout cancer de l'ovaire séreux de haut grade, ainsi que certains autres types histologiques : cancers du sein triple négatifs, cancers du sein pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant par inhibiteur de PARP) [3].

La consultation d'oncogénétique contribue à évaluer un risque individuel à partir d'une histoire familiale, pour en tirer les recommandations sur un parcours optimisé de suivi et de soins spécifique

des personnes à "haut risque" familial. Lorsqu'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire est suspectée (en anglais HBOC, *hereditary breast and ovarian cancer*), un test génétique peut être retenu par l'oncogénéticien. En 2017, le groupe génétique et cancer d'Unicancer a retenu un panel de 13 gènes d'utilité clinique à analyser en cas de suspicion de prédisposition familiale au cancer du sein (*BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* et *EPCAM*) [4]. L'analyse de ces gènes a pour objectif de rechercher des variations délétères de ceux-ci (anciennement appelées "mutations"), associées à une perte de fonction et à un surrisque constitutionnel de cancer.

### Dépistage mammaire en cas de variation délétère identifiée

Il est nécessaire de mettre en place des modalités de surveillance mammaire spécifiques chez les femmes porteuses d'une variation délétère sur un des gènes de prédisposition majeure au cancer du sein, c'est-à-dire *BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, STK11* et *PTEN*, en l'état actuel des données disponibles, proposées sous forme d'un programme personnalisé de suivi (PPS) à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP ; **tableau II**).

### 1. Surveillance des femmes porteuses d'une variation délétère de *BRCA1/2* ou *PALB2*

Les femmes porteuses d'une variation délétère de *BRCA1/2* ou de *PALB2* ont un surrisque majeur de cancer du sein (ou de second cancer pour les femmes déjà traitées) [5-7], ce qui implique une surveillance clinique et radiologique spécifique. Le spectre *BRCA* comprend également les cancers de l'ovaire, de la prostate, du pancréas et les mélanomes (le lien avec le mélanome restant controversé), qui justifient également un dépistage et une prise en charge spécifique. On pourra se référer aux recommandations de l'INCa de 2017 qui prennent en considération deux situations distinctes : les personnes porteuses de mutation indemnes et les personnes porteuses déjà affectées par un cancer [8].

>>> Chez les femmes indemnes de pathologie tumorale, cette surveillance mammaire comporte :

- à partir de 20 ans, un examen clinique des seins annuel ;
- à partir de 30 ans, un examen clinique semestriel associé à une imagerie mammaire annuelle par IRM, une mammographie (1 seule incidence oblique externe [OE]) ± une échographie mammaire. L'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée. Puis, à partir de 65 ans, l'IRM mammaire n'est plus recommandée et est remplacée par une mammographie mammaire bilatérale (2 incidences). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avant l'âge de 30 ans) sont discutées au cas par cas.

>>> Chez les femmes présentant un antécédent de cancer du sein, il conviendra de réaliser une surveillance clinique semestrielle associée à un suivi radiologique par IRM mammaire (jusqu'à l'âge de 65 ans), mammographie 2 incidences ± une échographie mammaire annuelle.

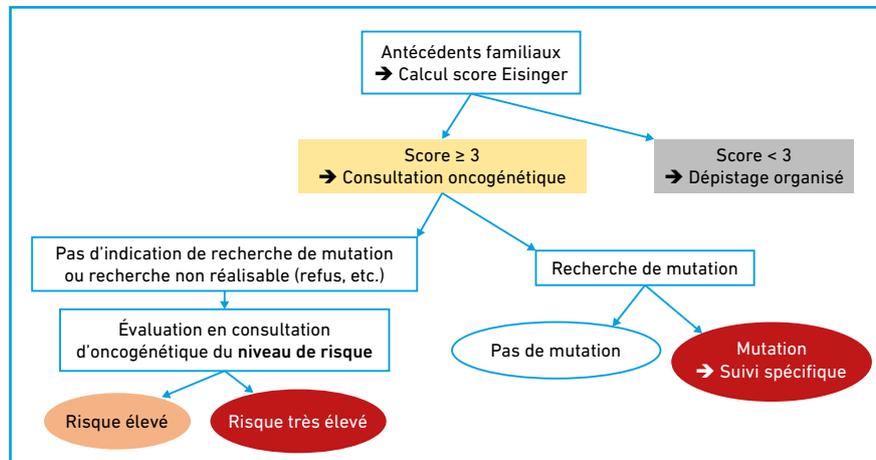


Fig. 1 : Arbre décisionnel selon les recommandations de la HAS de 2014.

Gène altéré	Estimation du risque cumulé de cancer du sein	Âge de la patiente	Modalités de surveillance mammaire	Option chirurgicale	Autres surveillances et prises en charge
<b>BRCA1</b>	72 % (65-79 %) à 80 ans	20-30 ans	Examen clinique 1/an	Mastectomie prophylactique proposée à partir de 30 ans	<b>Ovaires</b> : examen clinique 1/an, pas d'examen complémentaire systématique. Annexectomie prophylactique recommandée à 40 ans, pouvant être différée à 45 ans pour <i>BRCA2</i> <b>Pancréas</b> : surveillance si antécédent de cancer du pancréas au 1 <sup>er</sup> degré par IRM pancréatique ± écho-endoscopie 1/an à partir de 50 ans ou 10 avant l'âge de survenue du cas index
	69 % (61-77 %) à 80 ans	30- 65 ans	Examen clinique 1/6mois IRM + mammographie (1 incidence) ± échographie 1/an		
	35% (26-46%) à 70 ans	> 65 ans	Examen clinique 1/6 mois Mammographie 2 incidences ± échographie 1/an		
<b>TP53</b>	> 60 % à 70 ans	20-30 ans	Examen clinique 1/6 mois IRM ± échographie 1/an	Mastectomie prophylactique bilatérale proposée et recevable y compris avant 30 ans	Tumeurs cérébrales, corticosurrénalome, sarcome osseux et tissu mou, leucémie : surveillance IRM corps entier 1/an + IRM cérébrale 1/an, surveillance dermatologique 1/an
		> 30 ans	Examen clinique 1/6 mois IRM + mammographie (1 incidence) ± échographie 1/an		
<b>CDH1</b>	Entre 39 et 52 % à 75 ans	20-30 ans	Examen clinique 1/an	Mastectomie prophylactique bilatérale proposée à partir de 30 ans	<b>Gastrique</b> : gastroscopie avec coloration à l'indigo-carmin dès 20 ans. Gastrectomie prophylactique à discuter en l'absence d'antécédent familial gastrique et recommandée dès l'âge de 20-30 ans en cas d'antécédent familial de cancer gastrooduodénal
		30-65 ans	Examen clinique 1/6 mois IRM + mammographie (1 incidence) ± échographie 1/an		
		> 65 ans	Examen clinique 1/6 mois Mammographie 2 incidences ± échographie 1/an		
<b>PTEN</b>	Entre 40 et 60 % à 70 ans	< 30 ans	<i>Si mastopathie majeure</i> : – examen clinique tous les 6 mois – IRM + échographie mammaire 1/an à partir de l'âge de la constitution des lésions  <i>En l'absence de mastopathie majeure</i> , début de surveillance à 30 ans sauf situation particulière Examen clinique 1/6 mois IRM + mammographie (1 incidence) ± échographie 1/an	Mastectomie prophylactique proposée à partir de 30 ans (à discuter dès 25 ans si mastopathie majeure)	<b>Endomètre</b> : discuter échographie pelvienne 1/an à partir de 35-40 ans selon contexte familial <b>Colorectal</b> : coloscopie, FOGD et vidéocapsule du grêle 1/2-3 ans à partir de 30-35 ans <b>Thyroïde</b> : échographie thyroïdienne 1/an dès 18 ans <b>Cutané</b> : examen dermatologique 1/an dès le diagnostic <b>Rein</b> : discuter échographie rénale 1/an à partir de 30 ans selon contexte familial
		> 30 ans			
<b>STK11</b>	45 % à 70 ans	20 - 30 ans  > 30 ans	Examen clinique 1/an  Modalités et âge de début de l'imagerie à discuter en RCP	Mastectomie prophylactique à discuter en RCP si demande de la patiente	<b>Ovaires et col</b> : examen clinique 1/an + frottis + échographie pelvienne 1/an à partir de 25 ans <b>Digestif</b> : coloscopie 1/2 ans à partir de 15 ans, EOGD et vidéocapsule à 8 ans puis à 1/2 ans à partir de 18 ans <b>Pancréas</b> : écho-endoscopie + TDM + IRM pancréatique à 45 ans puis alternance écho-endoscopie/IRM pancréatique tous les ans

Tableau II : Récapitulatif des modalités de surveillance en fonction de la prédisposition du gène chez des patientes indemnes de pathologies tumorales [5-7, 12-17].

## Cancérologie

### POINTS FORTS

- Environ 5 % des cancers du sein s'inscrivent dans un contexte familial.
- Un des enjeux majeurs du dispositif oncogénétique est de mettre en place des modalités de surveillance mammaire spécifiques chez les femmes porteuses d'une mutation sur un des gènes de prédisposition majeure au cancer du sein (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *STK11* et *PTEN*), ainsi que chez les patientes considérées comme à risque très élevé selon la HAS sans prédisposition génétique identifiée.
- Une nouvelle approche de dépistage personnalisé, intégrant facteurs génétiques, histoire familiale et facteurs de risque individuels, est en cours de développement et d'évaluation.

Une mastectomie bilatérale prophylactique de réduction du risque peut être proposée aux patientes présentant une mutation, dès l'âge de 30 ans et après un délai de réflexion au minimum de 4 mois. Elle constitue le moyen le plus efficace de réduire le risque de cancer du sein, entre 85 et 100 %. L'impact de la mastectomie prophylactique sur la survie globale reste discuté [9-11].

Chez une femme appartenant à une famille dans laquelle une variation délétère a été mise en évidence, mais non retrouvée chez la femme, aucun dépistage spécifique n'est recommandé.

#### 2. Autres gènes prédisposant au cancer du sein [12-17]

Parmi les autres gènes retenus dans le panel HBOC pouvant prédisposer au cancer du sein, on retrouve plusieurs situations évocatrices de forme syndromique :

**>>> Le syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*)**, caractérisé par l'apparition précoce de plusieurs cancers primitifs et dont la radiosensibilité peut occasionner l'apparition d'un 2<sup>e</sup> cancer.

**>>> Le syndrome de prédisposition héréditaire au cancer gastrique diffus (*CDH1*)**, qui prédispose à un risque aug-

menté de cancers gastriques diffus et de cancer du sein de type lobulaire.

**>>> La maladie de Cowden (*PTEN*)**, caractérisée par des hamartomes multiples se formant dans divers tissus et par un risque accru de développement de tumeurs malignes du sein, de la thyroïde, de l'endomètre, du rein et du côlon, du mélanome ainsi que du rectum.

**>>> Le syndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*)**, caractérisé par une polyposose dont la topographie peut être digestive et extra-digestive.

En cas de variation délétère de l'un de ces gènes, une surveillance mammaire spécifique incluant des IRM mammaires et débutée précocement est également recommandée, et les indications de mastectomie prophylactique discutées (**tableau II**). Certaines de ces surveillances font l'objet de recommandations nationales (par le groupe génétique et cancer) et d'autres sont inspirées des recommandations internationales, notamment du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [16, 17].

Nous ne détaillerons pas dans cet article les prédispositions aux cancers de l'ovaire (*RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*), ni les gènes à l'étude

non retenus à ce jour dans le panel HBOC (*ATM* et *CHEK2*). Il est à noter qu'un sur-risque de cancer du sein est évoqué en cas de mutation *RAD51C* ou *D*, mais les données restent insuffisantes pour émettre des recommandations. La surveillance mammaire est adaptée selon l'histoire familiale.

#### Stratégie d'évaluation de risque et de dépistage en l'absence de mutation

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec un score d'Eisinger  $\geq 3$  et en l'absence d'identification d'une mutation génétique dans la famille (ou en cas de recherche non réalisée), c'est à l'oncogénéticien d'évaluer le niveau de risque personnel de cancer du sein de la femme, au vu de son arbre généalogique et de son âge. Il pourra alors considérer le risque comme élevé ou très élevé grâce à l'utilisation d'un score de calcul de risque.

Plusieurs modèles statistiques ont été développés pour estimer le risque individuel de cancer du sein ou de l'ovaire : modèle de Gail (1989), score de Claus (1990), BRCAPRO (1998), BOADICEA (2002), récemment rebaptisé CanRiskTool (et intégrant diverses évolutions), et IBIS (2004) (**tableau III**). Tous ces outils intègrent le poids de l'histoire familiale mais le modélisent différemment. Les trois modèles les plus récents fournissent des estimations proches et leur utilisation est répandue en pratique clinique face à des histoires familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire d'analyse complexe [18, 19].

À l'issue de cette évaluation, la famille et la patiente seront classées comme étant à "risque élevé" ou à "risque très élevé".

#### >>> En cas de risque élevé

Pour les femmes que leurs antécédents familiaux placent dans le groupe des femmes à risque élevé, les modalités de suivi prévoient :  
– entre 40 et 50 ans, un suivi annuel par mammographie ;

Facteurs de risque	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS modifié
<b>Individuels</b>						
Âge de la patiente						
Âge aux premières règles						
Âge à la ménopause						
Parité						
Âge à la première naissance						
Indice de masse corporelle (IMC)						
Biopsie mammaire						
Antécédent d'hyperplasie atypique						
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i>						
Densité mammaire à la mammographie						
Taux circulant d'estrogènes et d'androgènes						
Antécédent de fracture						
Diminution de taille						
Rapport entre tour de taille et tour de hanche						
Densité osseuse de la hanche						
<b>Familiaux</b>						
Cancer du sein, âge au diagnostic						
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein						
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic						
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic						
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic						
Âges des apparentés indemnes						
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic						
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic						
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic						
Cancers multiples (sein et ovaire chez le même cas index)						
Cancer de la prostate, âge au diagnostic						
Cancer du pancréas, âge au diagnostic						
Effet cohorte (année de naissance)						
Origine ashkénaze						
Mutation du gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>						

**Tableau III :** Principaux scores de risque pour le cancer du sein et différents facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte [18].

## Cancérologie

– à partir de l'âge de 50 ans, un suivi par mammographie ± échographie mammaire tous les 2 ans selon les modalités du dépistage organisé.

### >>> En cas de risque très élevé

Dans ce cas, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes *BRCA1/2*, à savoir :

- à partir de l'âge de 20 ans, une surveillance clinique mammaire annuelle ;
- à partir de l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses sur une période s'étalant sur 2 mois maximum). Puis à partir de 65 ans, l'IRM mammaire peut être remplacée par une mammographie mammaire bilatérale 2 incidences.

### Perspectives

Les progrès scientifiques récents ont grandement amélioré notre compréhension de la génétique du cancer du sein et ont permis d'identifier des facteurs de risque non génétiques avec notamment l'intégration des facteurs individuels.

Nous disposons maintenant d'outils d'estimation des risques précis avec la version améliorée du modèle statistique BOADICEAv5 ou CanRiskTool, qui prend en compte le mode de vie/les facteurs de risque hormonaux, des variants pathogènes rares de gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire à risque modéré ou élevé, des variants fréquents de susceptibilité génétique aux cancers du sein et de l'ovaire (scores de risque polygénique ou PRS), et la densité mammaire. Il peut également être utilisé pour calculer la probabilité d'être porteur de variants pathogènes des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* (risque élevé), *ATM* et *CHEK2* (risque modéré).

Compte tenu de l'évolution récente des connaissances, l'étude myPeBS (*My Personal Breast Screening*) a été conçue pour étudier les avantages d'une nouvelle approche de dépistage basée sur l'estimation du risque individuel du cancer du sein [20]. Il s'agit d'une étude clinique internationale qui a pour but de comparer une stratégie de dépistage personnalisée en fonction du risque (basée sur le risque individuel de chaque femme de développer un cancer du sein dans les années à venir) au dépistage standard en vigueur chez 85 000 femmes volontaires âgées de 40 à 70 ans recrutées dans 6 pays : Belgique, Espagne, France, Israël, Italie et Royaume-Uni. Les résultats de cette étude permettront d'évaluer l'intérêt d'une stratégie de dépistage personnalisée, qui est probablement l'avenir du dépistage mammaire.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. 2014.
2. EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D *et al.* Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer*, 2004;91:219-237.
3. TUTT ANJ, GARBER JE, KAUFMAN B *et al.* Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*, 2021;384:2394-2405.
4. MORETTA J, BERTHET P, BONADONA V *et al.* The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. *Bull Cancer*, 2018;105:907-917.
5. CHEN S, PARMIGIANI G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 2007;25:1329-1333.
6. ANTONIOU A, PHAROAH PDP, NAROD S *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003;72:1117-1130.
7. KUCHENBAECKER KB, HOPPER JL, BARNES DR *et al.* Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 2017;317:2402-2416.
8. Synthèse. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/ Détection précoce du cancer du sein et des

annexes et stratégies de réduction du risque. 2017. Disponible sur : [www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque)

9. HUNT KK, EUHUS DM, BOUGHEY JC *et al.* Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Ann Surg Oncol*, 2017;24:375-397.
10. JAGSI R, HAWLEY ST, GRIFFITH KA *et al.* Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg*, 2017;152:274-282.
11. RAMASWAMI R, MORROW M, JAGSI R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med*, 2017;377:1288-1291.
12. ANTONIOU AC, CASADEI S, HEIKKINEN T *et al.* Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014;371:497-506.
13. FREBOURG T, LAGERCRANTZ SB, OLIVEIRA C *et al.* Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer. *Eur J Hum Genet*, 2020;28:1379-1386.
14. HANSFORD S, KAURAH P, LI-CHANG H *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol*, 2015;1:23-32.
15. BUBIEN V, BONNET F, BROUSTE V *et al.* High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*, 2013;50:255-263.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian – Version 1.2020 (2020).
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic – Version 2.2021 (2021).
18. DE PAUW A, STOPPA-LYONNET D, ANDRIEU N *et al.* Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models. *Bull Cancer*, 2009;96:979-988.
19. COHEN-HAGUENAUER O. Inherited predisposition to breast cancer : risks and surveillance. *Med Sci*, 2019;35:332-345.
20. ALLWEIS TM, HERMANN N, BERENSTEIN-MOLHO R *et al.* Personalized screening for breast cancer: rationale, present practices, and future directions. *Ann Surg Oncol*, 2021;28:4306-4317.

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

## ■ Ménopause

# Hyperandrogénie en postménopause

**RÉSUMÉ :** Les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie en postménopause sont variables et la sévérité du tableau clinique n'est pas systématiquement corrélée à la sévérité de l'hyperandrogénie biologique.

Le dosage de la testostérone totale est l'examen complémentaire de première intention pour confirmer l'hyperandrogénie. Son interprétation est spécifique en postménopause avec des valeurs normales deux fois moindres que chez la femme non ménopausée. Le bilan étiologique recherchera une tumeur androgénosécrétante. Les autres diagnostics à rechercher sont les causes iatrogènes, le SOPK persistant après la ménopause, l'hyperthécose ovarienne, l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing et l'acromégalie.

La stratégie thérapeutique repose le plus souvent sur une chirurgie.



**I. GUILHAUME,  
N. CHABBERT-BUFFET**  
Service de Gynécologie-Obstétrique et  
Médecine de la Reproduction,  
Hôpital Tenon, PARIS.

L'hyperandrogénie en postménopause a des particularités diagnostiques et thérapeutiques spécifiques en raison notamment du risque plus élevé de tumeurs et du nombre limité d'options thérapeutiques non chirurgicales à cette période de la vie. L'orientation diagnostique reste globalement similaire à celle menée avant la ménopause, en gardant à l'esprit les variations physiologiques de la sécrétion d'androgènes qui définissent les normes des dosages selon l'âge et le statut ménopausique. La stratégie thérapeutique repose plus souvent sur la chirurgie.

### ■ Androgènes au féminin

Avant la ménopause, la production androgénique est assurée chez la femme en proportions égales par les ovaires et les surrénales [1]. En période post-ménopausique précoce (3-4 premières années), la production ovarienne décroît et celle des androgènes surrénaux devient progressivement majoritaire [2]. Une fois la ménopause installée, on observe une extinction totale de la production androgénique ovarienne et une production exclusivement surrénale [3, 4]. Cette dernière est également

plus faible en raison de la décroissance régulière avec l'âge.

Les valeurs normales des androgènes varient fortement selon les laboratoires et les méthodes utilisées, mais chez la femme ménopausée les taux devant alerter se situent approximativement à 50 % de la valeur seuil chez la femme non ménopausée (*fig. 1*).

En postménopause, du fait de la chute des estrogènes, une hyperandrogénie "fonctionnelle" peut apparaître [5]. Toutefois, une tumeur potentiellement maligne doit être recherchée systématiquement, en particulier en cas d'aggravation rapide et de signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénie sévère. Enfin, la persistance en postménopause d'une hyperandrogénie dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) peut avoir un impact sur le pronostic cardiovasculaire.

### ■ Manifestations de l'hyperandrogénie chez la femme ménopausée

Comme avant la ménopause, l'apparition ou la modification d'un hirsutisme, d'acné, d'une alopecie androgénique

# Ménopause

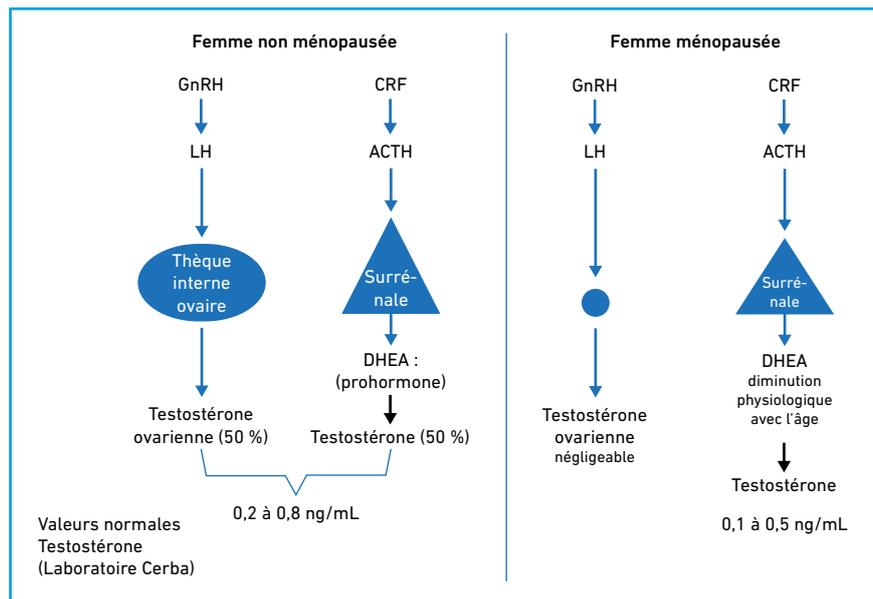


Fig. 1 : Physiologie des androgènes chez la femme.

(des golfes temporaux et du vertex) et plus rarement de signes de virilisation tels qu’une clitoridomégalie, ainsi qu’une raucité de la voix peuvent être le mode de révélation. L’hirsutisme est parfois moins rapidement repéré sur les poils blancs.

Le tableau clinique n’est pas systématiquement corrélé à la sévérité de l’hyperandrogénie biologique et une absence de signes de virilisation ne doit pas rassurer. À l’inverse, une hyperandrogénie clinique contrastant avec un taux de testostérone totale normal doit faire rechercher un “faux négatif”. La baisse de la protéine de transport de la testostérone SHBG, plus fréquente en postménopause, en cas d’obésité ou de syndrome métabolique, entraîne une diminution du dosage de testostérone totale. Le calcul de l’index d’androgènes libres,  $100 \times (\text{testostérone totale en nmol/L} / \text{SHBG en nmol/L})$ , peut corriger ce biais. Le dosage de la testostérone biodisponible est sujet à des biais techniques et n’est pas proposé en dehors de laboratoires de référence.

En postménopause, le mode de révélation est parfois trompeur et des métrorragies post-ménopausiques avec

formée en estrogènes par l’aromatase dans les tissus périphériques et, en l’absence de sécrétion endogène de progestérone par les ovaires, il peut en résulter une hyperplasie endométriale. En cas de persistance de l’hyperestrogénie, il existe un risque de carcinome endométrial.

## Principales causes de l’hyperandrogénie de la femme ménopausée

La première étiologie à éliminer systématiquement, bien que peu fréquente, est iatrogène (exposition à un traitement androgénique d’un partenaire [6], prise de DHEA orale ou d’anabolisants) (**tableau I**).

En dehors des causes médicamenteuses, une des étiologies les plus fréquentes d’hyperandrogénie postménopausique est le SOPK. Chez les femmes avec un SOPK ancien, les signes d’hyperandrogénie cliniques peuvent persister après

hyperplasie endométriale doivent faire rechercher une hyperandrogénie biologique. Dans cette situation, une partie des androgènes produits en excès est trans-

Hyperandrogénie d’étiologie non tumorale	
<b>Production androgénique endogène</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Obésité</li> <li>● Endocrinopathies</li> <li>● Hyperthécose ovarienne</li> <li>● SOPK</li> <li>● Bloc en 21-hydroxylase non classique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acromégalie</li> <li>● Maladie de Cushing</li> <li>● Hyperprolactinémie</li> <li>● Hyperthyroïdie</li> </ul>
<b>Apport androgénique exogène</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Iatrogénie</li> <li>● Mésusage pharmaceutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Traitement par testostérone, DHEA</li> <li>● Antiépileptique (valproate, carbamazépine)</li> <li>● Glucocorticoïdes</li> <li>● Traitements anabolisants</li> </ul>
Hyperandrogénie tumorale	
<b>Tumeurs surrénaliennes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Adénome sécrétant surrénalien</li> <li>● Corticosurrénalome sécrétant</li> </ul>	
<b>Tumeurs ovariennes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tumeurs de Sertoli-Leydig</li> <li>● Tumeurs de la granulosa</li> <li>● Tumeur neuroendocrine</li> <li>● Cystadénome</li> </ul>	

Tableau I : Classification des étiologies d’hyperandrogénie postménopausique. Adapté de [18].

la ménopause, malgré une diminution de la production hormonale ovarienne [7]. Cependant, une aggravation ou une modification de ces signes d'hyperandrogénie doivent alerter et faire pratiquer des examens complémentaires.

L'hyperthécose ovarienne se traduit par une hypertrophie du compartiment de la thèque ovarienne, à l'origine de la production des androgènes ovariens [8].

Il est indispensable d'éliminer les causes tumorales, ovariennes ou surrénaliennes, potentiellement malignes. Les tumeurs malignes, du fait de la différenciation, peuvent produire en quantité importante les précurseurs des produits finis usuels. Par exemple, un corticosurréalome produit des androgènes, et inconstamment du cortisol. La production d'androgènes face à une tumeur surrénalienne est un argument en faveur de la malignité [9].

Le déficit en 21-hydroxylase peut s'exprimer sous la forme d'une hyperandrogénie clinique comme avant la ménopause [10]. Son diagnostic est bio-

logique puis génétique. Le diagnostic est toutefois le plus souvent déjà connu, réalisé plus tôt dans la vie [11].

Plus rarement, le syndrome de Cushing (d'origine hypophysaire ou surrénalienne) ou l'acromégalie peuvent être responsables d'une hyperandrogénie. L'hyperthyroïdie peut entraîner une élévation de la testostérone totale par augmentation de la SHBG, en général donc asymptomatique.

### Démarche diagnostique et explorations

Les tumeurs androgénosécrétantes, ovariennes ou surrénaliennes doivent être évoquées systématiquement, notamment en cas d'hyperandrogénie biologique importante, en gardant à l'esprit que la limite supérieure de la normale en postménopause est divisée par deux.

Après avoir éliminé une cause iatrogène, une apparition ou modification récente (quelques semaines ou mois)

d'un hirsutisme doit faire rechercher une cause tumorale [12].

Les dosages biologiques confirment le diagnostic clinique et guident l'imagerie.

Les dosages hormonaux doivent être effectués dans des laboratoires équipés et habitués compte tenu de la grande variabilité des résultats en fonction des méthodes utilisées [13].

L'examen de première intention est le dosage de la testostérone totale (le dosage de la testostérone biodisponible n'est pas recommandé en première intention) [14]. La méthode de dosage de référence est la spectrométrie de masse couplée à une chromatographie en phase gazeuse. Toutefois, cette technique est encore peu répandue. Les dosages immunologiques (RIA ou ELISA) sont donc utilisés en routine malgré leur variabilité et les possibles interférences de dosage [15, 16].

Le niveau d'élévation de la testostérone totale a en soi une valeur d'orientation (fig. 2). La démarche diagnostique secondairement au dosage de testostérone

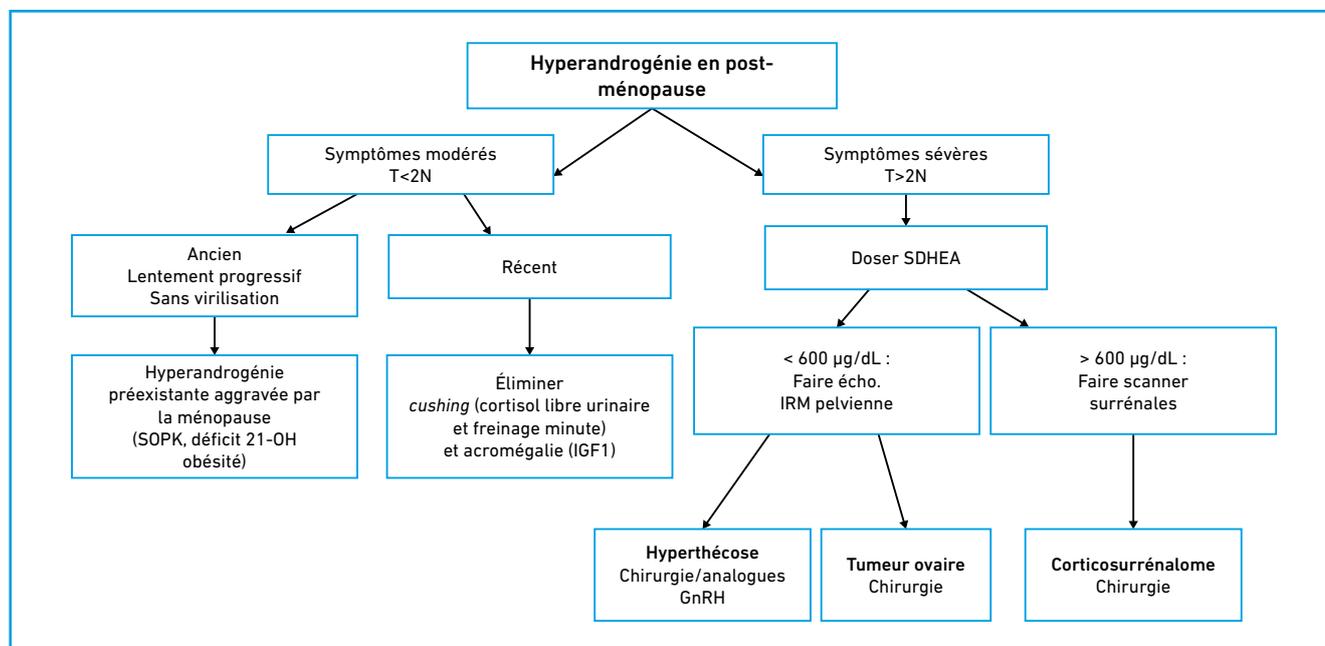


Fig. 2: Prise en charge d'une femme ménopausée présentant une hyperandrogénie. SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; 21-OH: 21-hydroxylase; IGF1: insulin-like growth factor 1; SDHEA: sulfate de déhydroépiandrostérone.

## I Ménopause

### POINTS FORTS

- La norme supérieure de la testostérone totale chez la femme ménopausée se situe à environ la moitié de la norme chez la femme non ménopausée.
- Une apparition ou une modification récente de signes d'hyperandrogénie ou de virilisation doit faire réaliser des explorations afin d'éliminer un diagnostic de tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétante.
- Le dosage biologique de première intention comporte la testostérone totale seule.
- En cas d'hyperandrogénie biologique marquée, des examens d'imagerie ovarienne et/ou surrénalienne doivent être réalisés.

totale est schématisée sur la **figure 2**. Elle repose, en fonction de l'évolution et de l'intensité de l'hyperandrogénie, sur des dosages complémentaires :

>>> En cas d'hyperandrogénie récente et modérée avec des taux de testostérone inférieurs à 2N, le dosage de cortisol libre urinaire  $\pm$  freinage minute par la dexaméthasone permettra en cas de normalité d'éliminer un syndrome de Cushing, notamment si l'examen clinique retrouve une obésité androïde, une hypertension artérielle, une amyotrophie, des vergetures pourpres, etc. Un dosage d'IGF1 permettra d'éliminer une acromégalie.

>>> En cas d'hyperandrogénie modérée et préexistant à la ménopause, il n'est pas nécessaire de poursuivre les examens et le diagnostic d'hyperandrogénie préexistante (SOPK, déficit surrénalien en 21-hydroxylase, obésité) sera retenu [14].

>>> Un dosage de SDHEA est nécessaire en cas d'hyperandrogénie importante avec un taux de testostérone supérieur à 2N. Un taux de SDHEA élevé orientera vers un corticosurrénalome [17]. Un taux de SDHEA normal orientera plutôt vers une cause ovarienne (hyperthécose ou tumeur ovarienne androgénosécrétante) [18].

Les examens d'imagerie sont choisis en fonction du tableau clinico-biologique :

>>> Une échographie pelvienne est indiquée si la testostérone totale est supérieure à 2N ou en cas d'hyperandrogénie récente malgré un taux de testostérone inférieur à 2N, à la recherche d'une tumeur ovarienne sécrétante (masse ovarienne), d'une hyperthécose (augmentation de volume du stroma ovarien) [19, 20], rendant les ovaires "trop bien vus" pour l'âge.

>>> Cependant, une échographie pelvienne normale n'exclut pas la présence d'une tumeur ovarienne, compte tenu de leur taille souvent infracentimétrique. Une IRM pelvienne est recommandée en cas d'anomalie du bilan hormonal sans élévation de la SDHEA et d'échographie pelvienne normale [21].

>>> Un scanner surrénalien est indiqué d'emblée si la testostérone totale est  $>$  2N et/ou si la SDHEA est  $>$  600  $\mu$ g/dL, et/ou en cas de tableau clinique sévère sans argument pour une lésion ovarienne.

>>> Le recours au cathétérisme sélectif des veines surrénaliennes et/ou ovariennes est exceptionnel compte tenu des faux positifs, du caractère invasif et des progrès de l'imagerie.

### Stratégie thérapeutique chez la femme ménopausée

Le traitement proposé est généralement chirurgical de première intention en cas d'hyperandrogénie marquée. Dans les autres cas, le traitement médical ne concerne que les formes entraînant une gêne importante, la balance bénéfice/risque étant modifiée par rapport à une femme non ménopausée (**encadré 1**).

Le traitement des tumeurs ovariennes et de l'hyperthécose repose sur l'annexectomie [22-24]. L'hystérectomie est généralement proposée en cas d'hyperplasie endométriale, et systématique en cas d'atypies.

Chez une patiente présentant une hyperthécose, en cas de contre-indication formelle à la chirurgie, un traitement par analogues de la GnRH peut être instauré et peut permettre de diminuer la concentration sanguine d'androgènes [25, 26].

Le traitement des tumeurs surrénaliennes (corticosurrénalome) est également chirurgical sauf contre-indication formelle liée aux comorbidités ou à l'extension de la maladie.

En cas d'hyperandrogénie modérée, le traitement ne doit s'envisager que si la gêne fonctionnelle est importante. Il est alors en général médical mais les options sont extrêmement réduites dans ce contexte. Les contraceptifs estroprogestatifs, traitement de première intention du SOPK chez la femme jeune, sont contre-indiqués après la ménopause compte tenu du risque thromboembolique et artériel.

L'acétate de cyprotérone (CPA) est également contre-indiqué depuis la mise en évidence du surrisque de méningiome avec un effet aggravant de l'âge [27].

Un traitement par spironolactone (diurétique épargneur de potassium à activité antiandrogénique) peut être discuté, mais il reste un traitement de dernier

### Cas clinique

Mme B., 61ans, se plaint d'une hyperpilosité d'apparition récente avec une chute de cheveux inhabituelle. Ménopausée depuis 11 ans, elle a pris un traitement hormonal de la ménopause pendant 9 ans pour troubles climatiques (arrêté depuis 2 ans).

Elle est sous corticoïdes depuis 20 ans pour une rectocolite hémorragique (RCH) pour laquelle elle a subi une colectomie totale. Elle a eu un cancer du sein avec tumorectomie-radiothérapie et hormonothérapie, traitement terminé il y a 1 an.

L'examen clinique montre une hyperpilosité au niveau des épaules, des bras et du cou. L'alopecie n'est pas significative.

Le bilan biologique prescrit montre une testostérone totale à 5,7 ng/mL (norme du laboratoire 1,7 ng/mL).

L'échographie pelvienne trouve une image ovarienne gauche liquidienne pure de 44 x 37 mm.

Devant le peu de signes cliniques, on refait un contrôle à 3 mois + une IRM pelvienne.

La testostérone plasmatique est à 4,9 ng/mL, l'IRM retrouve l'image kystique liquidienne pure de 55 mm d'allure bénigne de l'ovaire gauche. Les marqueurs tumoraux sont normaux.

Devant la persistance de l'hyperandrogénie majeure, l'aggravation clinique et l'imagerie pelvienne non spécifique, un scanner surrénalien est réalisé d'emblée, le bilan biologique pouvant être impacté par le traitement corticoïde de la patiente. Il ne montre pas d'anomalie. Une annexectomie, bilatérale compte tenu de l'âge et de l'absence d'argument formel de latéralisation, est réalisée.

L'examen anatomopathologique montre un kyste de l'ovaire gauche bénin et une hyperplasie bilatérale des cellules du hile ovarien sécrétant de la testostérone.

Le dosage de testostérone postopératoire est à 0,12 ng/mL, une diminution de la pilosité et un arrêt de la chute des cheveux sont observés.

with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:623-631.

8. MECZEKALSKI B, SZELIGA A, MACIEJEWSKA-JESKE M *et al*. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*, 2021;37:677-682.

9. JOHNSON PT, HORTON KM, FISHMAN EK. Adrenal mass imaging with multi-detector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*, 2009;29:1333-1351.

10. MORAN C, AZZIZ R, CARMINA E *et al*. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183:1468-1474.

11. VIGLIANI MB, BUSTER JE. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency presenting as endometrial hyperplasia with uterine bleeding in a 67-year-old woman. *Fertil Steril*, 2012;97:950-952.

12. ROTHMAN MS, WIEMAN ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011;75:160-164.

13. SARFATI J, BACHELOT A, COUSSIEU C *et al*. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*, 2011;165:779-788.

14. PUGAT M, DÉCHAUD H, RAVEROT V *et al*. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2010;71:2-7.

15. ROSNER W, AUGUS RJ, AZZIZ R *et al*. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:405-413.

16. ROSNER W, VESPER H, Endocrine Society *et al*. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:4542-4548.

17. DERKSEN J, NAGESSE SK, MEINDERS AE *et al*. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*, 1994;331:968-973.

18. KOSTAKIS EK, GKIONI LN, MACUT D *et al*. Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*, 2019;53:135-161.

19. OUTWATER EK, MARCHETTO B, WAGNER BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;15:365-371.

20. ROUSSET P, GOMPEL A, CHRISTIN-MAITRE S *et al*. Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultra-

#### Encadré 1.

recours en cas de gêne importante. Il n'est pas recommandé en postménopause et ce type de discussion devrait s'appuyer sur une RCP dédiée.

Les traitements dermatologiques sont également limités, la décoloration perdant de son intérêt et le laser étant inefficace sur les poils dépigmentés.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BURGER HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*, 2002;77:S3-5.
2. COUZINET B, MEDURI G, LECCE MG *et al*. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:5060-5066.

3. BURGER HG, DUDLEY EC, CUI J *et al*. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:2832-2838.
4. MELDRUM DR, DAVIDSON BJ, TATARYN IV *et al*. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 1981;57:624-628.
5. CHENG V, DOSHI KB, FALCONE T *et al*. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr Pract*, 2011;17:e21-25.
6. MERHI ZO, SANTORO N. Postmenopausal virilization after spousal use of topical androgens. *Fertil Steril*, 2007;87:976.e13-15.
7. MARKOPOULOS MC, RIZOS D, VALSAMAKIS G *et al*. Hyperandrogenism in women



## Rééducation

# Prolapsus et rééducation périnéale

**RÉSUMÉ:** Le prolapsus touche de nombreuses femmes et reste un sujet tabou. La prise en charge sera rééducative, analytique (rééducation manuelle, électrothérapie et *biofeedback*) mais surtout globale (réintégrer le périnée dans son enceinte abdominale en corrigeant la posture et en réintégrant la co-activation musculaire), sans oublier l'éducation thérapeutique. Le pessaire peut également être proposé avec un accompagnement par un rééducateur ou un médecin. Ce n'est seulement qu'en cas d'échec de ces traitements et de symptômes persistants qu'une chirurgie pourra alors être proposée.



**S. GALLIAC-ALANBARI**  
Cabinet de rééducation périnéale,  
PARIS.

### Définition du prolapsus

Le terme vient de *pro* (“en avant”) et *labi* (“tomber”). Cerbonnet définit le prolapsus comme “*toute saillie permanente ou à l'effort, dans la lumière vaginale ou à l'orifice vulvaire ou hors de celui-ci, de tout ou partie des parois vaginales doublées de la vessie, du rectum et des culs-de-sac péritonéaux adjacents, ainsi que du fond vaginal solidaire du col utérin*” (Congrès français de chirurgie, 1970).

Le prolapsus pelvien (POP) est la conséquence d'une anomalie anatomique :  
– l'élargissement du hiatus urogénital ;  
– l'étirement de l'ensemble des structures impliquées dans la statique et la stabilité des organes pelviens : muscles, ligaments, fascias.

Ces anomalies sont la conséquence de la diminution de la force et de l'efficacité du plancher pelvien.

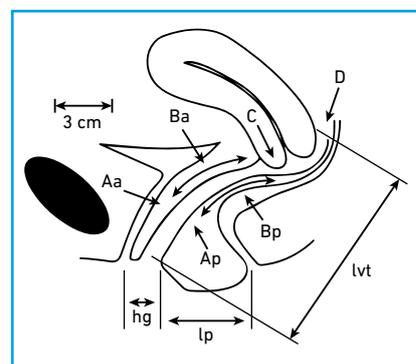
La classification des prolapsus est donnée dans le **tableau I** et la **figure 1**.

### Épidémiologie

Les données de la littérature montrent des écarts considérables dans les chiffres concernant la prévalence, située entre 2,9 et 97,7 %. Ces différences peuvent être dues à des populations étudiées non comparables, mais surtout à la méthode

Classification de Baden et Walker	
Stade	Localisation du prolapsus
1	Intravaginal
2	Affleurant la vulve
3	Dépassant l'orifice vulvaire
4	Prolapsus totalement extériorisé
Classification ICS	
Stade	Localisation du prolapsus
0	Pas de prolapsus
1	Intravaginal
2	Le point le plus bas est à la vulve
3	Prolapsus extériorisé
4	Prolapsus totalement extériorisé

**Tableau I:** Classifications du prolapsus génital.



**Fig. 1:** La référence des mesures se fait à partir de l'hymen. Aa: 1/3 inférieur paroi vaginale antérieure; Ap: 1/3 inférieur paroi vaginale postérieure; Ba: 2/3 supérieurs paroi vaginale antérieure; Bp: 2/3 supérieurs paroi vaginale postérieure; C: col utérin ou fond vaginal; D: cul-de-sac postérieur; hg: hiatus génital; lp: longueur périnéale; lvt: longueur vaginale totale.

## Rééducation

diagnostique employée, posant le problème de la définition de la maladie : l'incidence est mesurée entre 2,9 et 11,4 % si on utilise un questionnaire, et entre 31,8 et 97,7 % si on effectue un examen clinique et qu'on utilise la classification de Baden ou la classification *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POPQ).

La prévalence selon la classification POPQ est la suivante :

- stade 1 : 21,4 à 43,3 % ;
- stade 2 : 4 à 62,9 % ;
- stade 3 : 0 à 6,8 % ;
- stade 4 : 0 à 1,8 %.

Elle augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans (ménopause).

Concernant le type de prolapsus, l'étude des compartiments dans la littérature montre une prédominance de l'étage antérieur par rapport à l'étage postérieur, qui lui-même est plus fréquent que l'étage moyen.

### Symptomatologie

La symptomatologie du prolapsus est souvent une pesanteur pelvienne augmentée en fin de journée. Mais on peut également retrouver des plaintes comme une sensation de boule dans le vagin, une impression d'un poids dans le bas-ventre, des tiraillements, des rapports sexuels gênants, une constipation, une gêne à la miction ou même des douleurs et des lombalgies chroniques à type de lumbago.

### Étiologie

#### 1. Le traumatisme obstétrical (tableau II)

#### 2. Les modifications de courbures rachidiennes

L'augmentation de la lordose lombaire et de l'antéversion du bassin, en modifiant la direction des forces intra-abdominales

Variables	OR (IC 95 %)	p
Âge	1,05 (1,01-1,10)	0,020
IMC	1,09 (1,01-1,17)	0,025
Accouchement par voie basse	<b>7,22 (1,84-28,27)</b>	0,005
Nombre de césariennes	0,43 (0,24-0,78)	0,006
Nombre d'accouchements avec forceps	1,07 (0,60-1,92)	0,824
Antécédents familiaux de prolapsus	2,27 (1,05-4,93)	0,038
Poids de naissance $\geq$ 4 000 g	2,91 (1,24-6,79)	0,014

Tableau II : Facteurs de risque des prolapsus génitaux (d'après [1]).

vers la fente vulvaire et non la région anorectale, serait un facteur favorisant les prolapsus (fig. 2). 91 % des patientes avec une anomalie des courbures rachidiennes ont un prolapsus génital (OR : 3,19) [3-5].

La morphologie du bassin est évaluée par l'incidence pelvienne (IP = pente sacrée + version pelvienne), elle détermine l'orientation des insertions du

muscle releveur. La version pelvienne est l'angle entre la verticale et la ligne rejoignant le centre des têtes fémorales au centre du "plateau sacré". La pente sacrée correspond à l'orientation de face supérieure du sacrum/horizontale passant par le bord postérieur de face supérieure (fig. 3).

Une grande incidence (angle  $>$  62 °C) correspond à un bassin bréviligne, c'est-à-dire un bassin antéversé + un sacrum horizontal. La distance pubo-coccygienne est augmentée et le chef musculaire des releveurs est tendu, on retrouve donc une difficulté à contracter par hypertonie. Une petite incidence (angle  $<$  44°C) correspond à un bassin longiligne, c'est-à-dire un bassin rétroversé + un sacrum vertical. La distance pubo-coccygienne est diminuée et le chef musculaire des releveurs est détendu, la contraction est donc possible si on a une efficacité musculaire mais, si

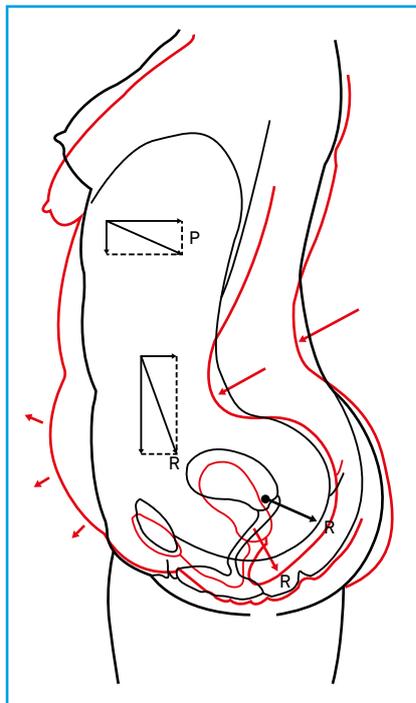


Fig. 2 : Modifications de courbures rachidiennes (d'après [2]).

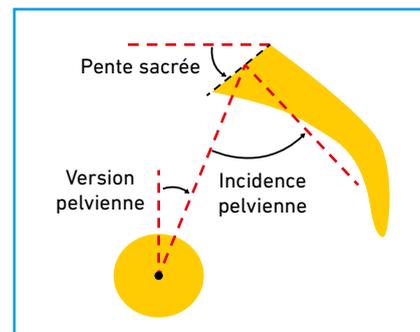


Fig. 3 : Morphologie du bassin.

trop hypotonique, on retrouve une difficulté à la contraction [6].

### 3. La posture

L'impact podal est à la base de l'équilibre pelvien, mais la posture est également sous l'influence de nombreux capteurs comme la vue et l'oreille interne (fig. 4 et 5) [7, 8].

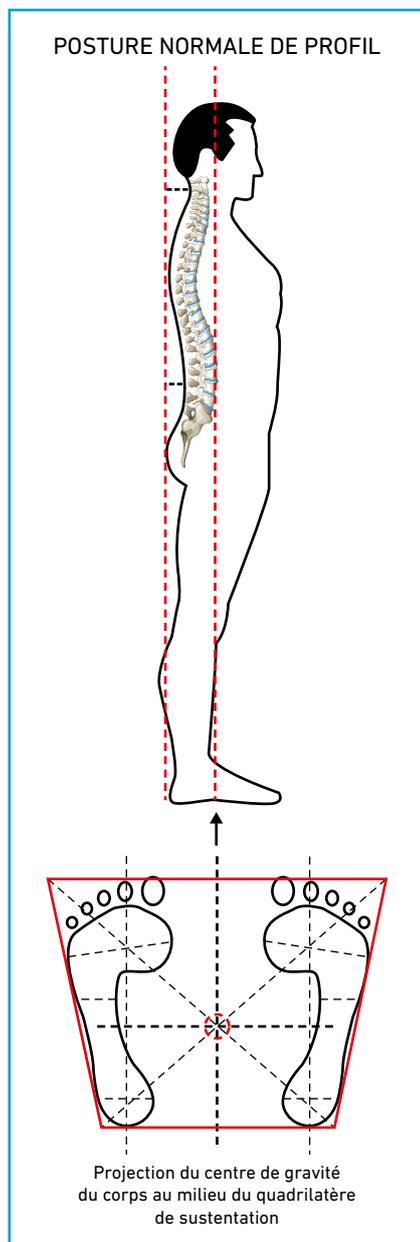


Fig. 4: Impact podal sur l'équilibre pelvien.

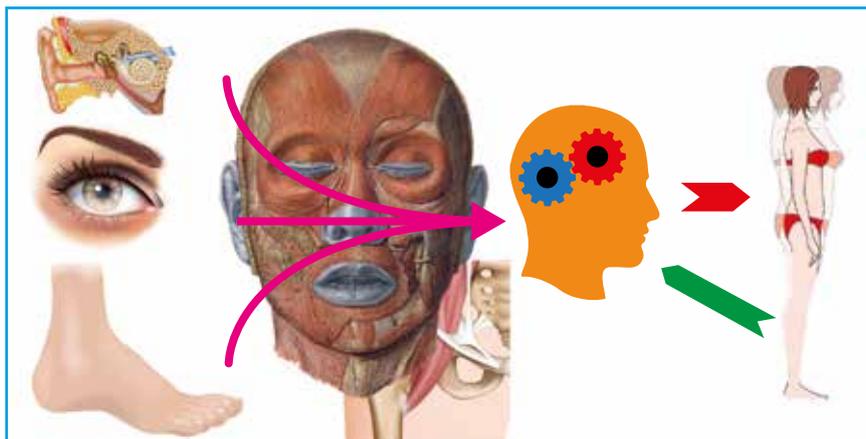


Fig. 5: La posture est sous l'influence de nombreux capteurs.

### 4. L'âge et la ménopause

Ils entraînent un vieillissement des structures musculo-aponévrotiques et ligamentaires (tableau III).

### 5. Des facteurs congénitaux tels une mauvaise qualité des tissus

Les femmes avec un syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos ont un taux élevé d'incontinence urinaire et de prolapsus. Ainsi, dans une série de 12 patientes avec syndrome de Marfan, 4 ont une incontinence urinaire et 5 un prolapsus génital, et dans une série de 8 patientes avec syndrome d'Ehlers-Danlos, 4 ont une incontinence urinaire et 6 un prolapsus génital [9].

### 6. L'activité physique inadéquate: sports à fort impact et sports hyperpressifs

Braekken *et al.* ont démontré que le sport est générateur de prolapsus [10].

Une étude cas-témoins menée par Nygaard *et al.* auprès de 191 femmes ayant un POP et 191 contrôles appariés selon l'âge a évalué l'association entre activité physique et POP à l'aide des questionnaires *Lifetime Physical Activity Questionnaire* (LPAQ) et *Occupation Questionnaire* (OQ) [11]. Les auteurs ont retrouvé que l'activité physique de la vie quotidienne (activités de loisirs, domestique et professionnelle) n'augmentait pas la prévalence du POP anatomique chez les femmes d'âge moyen. Seule une activité intense pendant l'adolescence était significativement associée au risque de POP.

### 7. La surcharge pondérale

Dans une étude, 55,7 % des femmes qui ont vu leur poids augmenter sur une période de 5 ans (moyenne de 4,43 ± 5,95 kg) ont vu leur proportion de prolapsus augmenter de 40,9 à 43,8 % [12]. Dans une autre étude, les patientes avec une diminution de 10 % du poids

Âge (ans)	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3
18-29 (n = 66)	22,7 %	50,0 %	27,3 %	-
30-39 (n = 116)	6,9 %	50,9 %	41,1 %	0,9 %
40-49 (n = 154)	2,6 %	44,2 %	51,9 %	1,3 %
50-59 (n = 95)	3,2 %	38,9 %	55,8 %	2,1 %
60-69 (n = 47)	4,3 %	27,7 %	59,6 %	8,5 %
≥ 70 (n = 19)	-	26,3 %	52,6 %	21,1 %

Tableau III: Répartition des différents stades de prolapsus en fonction de l'âge (d'après l'International Continence Society, 2014).

## I Rééducation

en 5 ans ont eu une régression de la cystocèle et de la rectocèle. Les scores PFDI-20 et PFIQ-7 ont été significativement améliorés (POP antérieur particulièrement) [13].

### ■ Objectifs de la rééducation

L'objectif principal de la rééducation pelvi-périnéale (RPP) est de réduire ou ralentir l'évolution des symptômes et de diminuer l'impact de la pathologie sur la qualité de vie. Lorsqu'elle est encadrée par un professionnel, elle est multimodale, comportant une partie d'éducation (prise de conscience, modification des habitudes mictionnelles), une partie de renforcement musculaire (contraction contre résistance, co-activation des muscles transverses abdominaux, *biofeedback*, électrostimulation) ainsi qu'un travail sur la posture.

#### 1. Le renforcement des muscles du plancher pelvien

##### >>> Preuves de l'efficacité du renforcement des muscles du plancher pelvien

On retrouve des différences dans les groupes avec POP et sans POP. Dans une étude, la contraction des muscles du plancher pelvien était automatisée pour 38 % des femmes avec POP vs 75,2 % des femmes sans POP [14].

Braekken *et al.* ont étudié 109 femmes avec prolapsus de grade 1, 2 et 3 : ils retrouvent dans le groupe rééduqué une épaisseur musculaire augmentée de 1,9 mm, un hiatus vaginal réduit de 1,8 cm ( $p = 0,026$ ), une réduction de la longueur musculaire de 6,1 mm ( $p = 0,007$ ), et une élévation de la position de la vessie à l'échographie de 4,3 mm ( $p < 0,007$ ) et du rectum de 6,7 mm ( $p = 0,007$ ) [15].

Dans l'étude randomisée de Frawley, le groupe traité bénéficiait de séances de rééducation périnéale (8 séances sur 12 mois) en plus des instructions et des

conseils. Les auteurs notaient une augmentation de la force des muscles du plancher pelvien dans le groupe traité mais pas de différence entre les deux groupes concernant l'*Urogenital Distress Score* (UDI) et l'*Incontinence Impact Questionnaire* (IIQ) [16].

Dans une autre étude, le grade du prolapsus antérieur et postérieur, la force musculaire, l'endurance et des paramètres d'électromyographie étaient également significativement améliorés après rééducation ( $p < 0,01$ ) [17].

##### >>> Techniques de renforcement des muscles du plancher pelvien

###### ● Informer, expliquer et corriger les inversions de commande

Il n'est pas facile de contracter son plancher pelvien : la très grande majorité des auteurs pensent que 30 à 40 % des femmes, même jeunes, en sont spontanément capables, les autres femmes poussent.

###### ● Prise de conscience de la contraction

On utilise des consignes telles que "comme si vous reteniez une envie d'uriner", "comme si vous reteniez un gaz", "serrez votre vagin sur mes doigts" (exercices de Kegel).

###### ● Réintégrer :

- le tonus de base ;
- la force ;
- l'endurance ;
- la résistance.

###### ● Automatiser et intégrer dans la fonctionnalité

Les femmes peuvent apprendre le verrouillage périnéal pour prévenir le POP [18].

##### >>> Électrostimulation et biofeedback

La stimulation du nerf pudendal entraîne une contraction directe du plancher pel-

vien. Le muscle cible est le périnée, muscle innervé par le nerf pudendal, issu des racines nerveuses S1-S2-S3. Cette électrostimulation permet de recruter de nouvelles unités motrices. La stimulation doit se faire par voie vaginale (position où les électrodes seront le plus près des troncs nerveux, *fig. 6*).

Quatre buts sont recherchés par le travail du *biofeedback* à partir d'une contraction active :

- l'enregistrer et en retransmettre "l'image" ;
- dissocier le travail du périnée sans faire travailler les muscles parasites et améliorer les performances : tenue, force, vitesse ;
- renforcer en modulant les différents types de travail dont on a besoin : contraction forte et de courte durée, contraction moyenne et de longue durée, passage d'un type à l'autre, vitesse d'obtention du résultat souhaitée ;
- optimiser et rentabiliser, en reproduisant avec une qualité égale ces contractions sans regarder l'écran, debout en verrouillage périnéal et en déstabilisation (*fig. 7*).



Fig. 6 : Sonde d'électrostimulation.

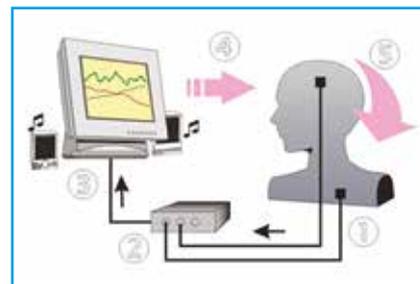


Fig. 7 : Biofeedback.

### >>> Entretenir la rééducation à domicile

Les femmes peuvent améliorer le tonus permanent du plancher pelvien par un entraînement régulier [18]:

- exercices de Kegel;
- aides à domicile : cônes, perles de rééducation (boules de geisha, **fig. 8**), sonde connectée (**fig. 9**).

### >>> Réintégrer les synergies et la co-activation musculaire

Pour obtenir une co-contraction des muscles du plancher pelvien, nous pouvons utiliser différentes voies:

- la co-activation par le transverse de l'abdomen. Sapsford *et al.* et Richardson *et al.* [19, 20] ont prouvé que l'activité concentrique du muscle transverse de l'abdomen déclenchait l'activation du plancher pelvien et vice-versa [21];
- la contraction réflexe grâce aux techniques posturales;
- la co-contraction abdomino-pelvienne et son anticipation permettent la stabilité abdomino-lombo-pelvienne en tant qu'unité centrale fonctionnelle du tronc. La perte de cette activation posturale anticipatrice (la pré-contraction) des muscles du plancher pelvien, déjà décrite par Constantinou en 1981 [22], Richardson en 1999 [20] et Bø en 2003 [23], a été récemment évoquée comme un facteur favorisant le développement de l'incontinence urinaire d'effort et des prolapsus [24-26].

### 2. Corriger la posture avec des semelles posturales (**fig. 10**)

#### Le pessaire cubique : à proposer par tous les rééducateurs !

Il est recommandé chez la femme jeune sexuellement active, la femme ménopausée à condition d'avoir une hormonothérapie locale, la sportive pratiquant des activités physiques délétères ou en

post-partum. On proposera soit de le mettre le matin et le retirer le soir pour les patientes avec des symptômes très handicapants, soit de manière ponctuelle pour la femme jeune dans un but davantage préventif (**fig. 11**).



Fig. 8 : Boule de geisha.

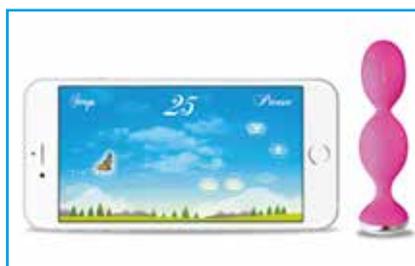


Fig. 9 : Sonde connectée.

## POINTS FORTS

- Le prolapsus peut être un vrai handicap de par ses symptômes.
- Il faut en parler, il existe des solutions.
- Accompagner la patiente par une rééducation adaptée.
- Proposer la pose de pessaire.
- Penser à l'éducation thérapeutique.

Son rôle:

- effet support : chacune des faces du pessaire comporte un creux de forme concave perforé de trous ce qui permet un effet "ventouse" dans le vagin, empêchant la mobilité du dispositif et stabilisant tous les viscères attenants (utérus, vessie). Le système de ventouse, au lieu d'élargir le fond du vagin, permet un rétrécissement de celui-ci ainsi qu'un rapprochement latéral des parois du vagin (je parle souvent d'un effet "lifting" du périnée);
- effet volume : comblement du hiatus uro-génital grâce à sa forme cubique.



Fig. 10 : Semelles posturales.



Fig. 11 : Gyn & Cube, laboratoire Gynéas.

# Rééducation

## Règles hygiéno-diététiques

### 1. Conseils nutritionnels

Il est essentiel de manger sain, en évitant le gras et le sucre.

### 2. Lutte contre la constipation

Le respect de la posture de défécation (membres inférieurs surélevés de telle sorte que l'angle tronc/membre soit supérieur à 90°) est essentiel. Il est important d'incorporer des fibres dans l'alimentation et de boire 1 à 1,5 litre d'eau par jour.

Il faut se présenter à la première envie aux toilettes et, si besoin, mettre un suppositoire d'Éductyl afin de ne pas pousser. Le massage ou l'automassage abdominal peuvent aider, ainsi que la réhabilitation d'une respiration costo-abdomino-diaphragmatique pour stimuler le péristaltisme.

### 3. Gestion de la toux chronique

Il est nécessaire de gérer les pressions vers le haut grâce à l'accélération du flux expiratoire au moment de la toux.

### 4. Gestion des efforts physiques et du port de charge

On évitera les sports hyperpressifs et à impact (jogging, crossfit, basket, handball...). À l'inverse, on recommandera des activités de type natation, yoga.

La prise en charge sera complétée par des séances d'éducation thérapeutique qui amélioreront les symptômes et la qualité de vie des patientes, avec une information sur la sphère pelvienne au niveau anatomique mais également physiologique.

## Conclusion

La nouveauté de la prise en charge rééducative réside dans une prise en charge globale : lombo-abdomino-périnéo-diaphragmatique. On ne doit pas s'arrêter

à la force des releveurs mais à leur compétence et à leur aptitude à l'automatisation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DE FALCO MARTINS K, DE JARMY-DI BELLA ZIK, DA FONSECA AM *et al.* Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. *Neurourol Urodyn*, 2011;30:1325-1328.
2. KAMINA P. Facteurs favorisant le prolapsus et l'incontinence d'urine d'effort chez la femme. In: *Les Prolapsus génitaux*. GREPA, 1984;83:14-18.
3. MATTOX TF, LUCENTE V, MCINTYRE P *et al.* Abnormal spinal curvature and its relationship to pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183:1381-1384; discussion 1384.
4. NGUYEN JK, LIND LR, CHOE JY *et al.* Lumbosacral spine and pelvic inlet changes associated with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*, 2000;95:332-336.
5. LIND LR, LUCENTE V, KOHN N. Thoracic kyphosis and the prevalence of advanced uterine prolapse. *Obstet Gynecol*, 1996;87:605-609.
6. BOULAY C, TARDIEU C, HECQUET J *et al.* Sagittal alignment of spine and pelvis regulated by pelvic incidence: standard values and prediction of lordosis. *Eur Spine*, 2006;15:415-422.
7. MARZOLF A. Communication congrès "A deux mains". Marseille, 2016.
8. GAGEY PM, WEBER B. *Posturologie*. Masson, 1995.
9. CARLEY ME, SCHAFER J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;182:1021-1023.
10. BRAEKKEN IH, MAJIDA M, ELLSTRÖM ENGH M *et al.* Pelvic floor function is independently associated with pelvic organ prolapse. *BJOG*, 2009;116:1706-1714.
11. BØ K, NYGAARD IE. Is physical activity good or bad for the female pelvic floor? A narrative review. *Sports Med*, 2020;50:471-484.
12. KUDISH BI, IGLESIA CB, SOKOL RJ *et al.* Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*, 2009;113:81-88.
13. WASSERBERG N, PETRONE P, HANEY M *et al.* Effect of surgically induced weight loss on pelvic floor disorders in morbidly obese women. *Ann Surg*, 2009;249:72-76.
14. SLIEKER-TEN HOVE MCP, POOL-GOUDZWAARD AL, EIJKEMANS MJC *et al.* Pelvic floor muscle function in a general population of women with and without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*, 2009;21:311-319.
15. BRAEKKEN IH, MAJIDA M, ELLSTRÖM ENGH M *et al.* Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010;115:317-324.
16. FRAWLEY HC, PHILLIPS BA, BØ K *et al.* Physiotherapy as an adjunct to prolapse surgery: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2010;29:719-725.
17. STÜPP L, MAGALHÃES RESENDE AP, OLIVEIRA E *et al.* Pelvic floor muscle training for treatment of pelvic organ prolapse: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2011;22:1233-1239.
18. BØ K. Can pelvic floor muscle training prevent and treat pelvic organ prolapse? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006;85:263-268.
19. SAPS福德 R. The pelvic floor. A clinical model for function and rehabilitation. *Physiotherapy*, 2001;87:620-630.
20. HODGES PW, RICHARDSON CA. Transversus abdominis and the superficial abdominal muscles are controlled independently in a postural task. *Neurosci Lett*, 1999;265:91-94.
21. HODGES PW, RICHARDSON CA. Relationship between limb movement speed and association contraction of the trunk muscles. *Ergonomics*, 2017;40:1220-120.
22. CONSTANTINOU CE, GOVAN DE. Contribution and timing of transmitted and generated pressure components in the female urethra. *Prog Clin Biol Res*, 1981;78:113-120.
23. BØ K, SHERBURN M, ALLEN T. Trans-abdominal ultrasound measurement of pelvic floor muscle activity when activated directly or via a transversus abdominis muscle contraction. *Neurourol Urodyn*, 2003;22:582-588.
24. BERGMARK A. Stability of the lumbar spine. A study in mechanical engineering. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1989;230:1-54.
25. LEE DG, LEE JL, MCLAUGHLIN L *et al.* Stability, continence and breathing: the role of fascia following pregnancy and delivery. *J Bodyw Mov Ther*, 2008;12:333-348.
26. HODGES PW, CHOLEWIECKI J. Functional Control of the Spine. In: Vleeming A, Mooney V, Stockhart R. *Movement, Stability and lumbopelvic Pain. Integration of research and therapy*. Elsevier, 2006.

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

## Fertilité

# Psoriasis et procréation

**RÉSUMÉ :** Plus d'un quart (26,2 %) des patients souffrant de psoriasis en France sont des femmes en âge de procréer [1]. Qu'elles aient ou non un psoriasis génital, leur sexualité est altérée et il appartient au dermatologue d'aborder le sujet afin que les patientes jeunes puissent s'autoriser à envisager une vie normale et un projet de grossesse sans inquiétude.

Les recommandations nationales mais aussi les données de pharmacovigilance permettent aujourd'hui de choisir un traitement à la fois efficace et non fœto-toxique afin que la patiente puisse être traitée de façon optimale jusqu'à la déclaration de grossesse, voire au cours de sa grossesse si cela est jugé nécessaire.



**M. KEMULA**  
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, souvent diffuse, ayant un impact sur la qualité de vie encore plus marqué chez la femme que chez l'homme atteint, affectant aussi le partenaire non atteint de psoriasis [2].

### Données générales

L'âge moyen d'apparition du psoriasis chez la femme est de 28 ans [3]. En France, la prévalence du psoriasis a été estimée à 4,42 % sur un échantillon représentatif de 20 012 adultes. Plus d'un quart (26,2 %) de ces patients sont des femmes entre 18 et 45 ans, c'est-à-dire en âge de procréer [1]. Pour beaucoup d'entre elles, la maladie entrave les projets de vie, notamment aux moments clés de la formation du couple puis du désir d'enfant.

>>> Une étude observationnelle nord-américaine menée sur 354 patients consécutifs a montré que 63 % d'entre eux avaient, ou avaient eu, une atteinte génitale. Le prurit (87 %), la dyspareunie (42 %), la douleur (39 %) étaient les symptômes les plus fréquents. Un tiers des patients observaient une aggravation de leur psoriasis génital après les relations sexuelles, conduisant à une

diminution de la fréquence des rapports pour 43 % d'entre eux. Les patients ayant un psoriasis génital présentaient une diminution significative des mesures de qualité de vie (DLQI) et des scores de relations et de sexualité (*Relationship and Sexuality Scale*) avec  $p < 0,0001$  pour les deux mesures [4].

>>> L'étude prospective française GENIPSO a montré que 43,2 % des patients venant consulter pour un psoriasis extra-génital avaient une atteinte génitale au moment de l'examen mais que seuls 40 % d'entre eux avaient été examinés en ce sens auparavant [5].

>>> Une autre étude française menée sur 235 femmes de 18 à 45 ans, ayant un psoriasis majoritairement léger, a montré que 61,5 % de celles qui avaient eu une grossesse n'avaient pas abordé le sujet avec le médecin qui les traitait pour leur psoriasis. Parmi celles qui n'avaient pas été enceintes, seulement 15 % rapportaient avoir eu une discussion sur les possibilités de grossesse avec leur médecin [6].

Qu'il y ait ou non une atteinte génitale, la prise en charge de nos patientes en âge de procréer et ayant un psoriasis modéré à sévère doit donc être améliorée en ce qui concerne le retentissement

## I Fertilité

de la dermatose sur leur estime de soi, leur sexualité et sur un éventuel désir de grossesse. Elles doivent pouvoir s'autoriser tous ces projets grâce à l'écoute et à une prise en charge optimale par leur dermatologue. L'objectif d'amélioration du psoriasis doit être ambitieux afin de lever tous les obstacles que la pathologie cutanée dresse sur leur chemin de vie.

Afin d'éviter l'exposition à un médicament à risque de fœto-toxicité, la question de la procréation devra être abordée précocement dans la prise en charge thérapeutique de toute femme sexuellement active. Puisqu'un nombre important de grossesses sont imprévues et que la majorité des traitements proposés le sont au long cours, il convient d'envisager l'implication de chaque prescription de traitement systémique chez la femme jeune, et ce même en l'absence de projet de famille à court terme (les mêmes précautions s'appliquent à l'homme dans le cadre d'une prescription de méthotrexate).

En dehors de l'atteinte cutané-articulaire objective, la qualité de vie, mesurée par le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), est à évaluer lors de la consultation : un item du questionnaire porte sur la sexualité et pourra permettre d'aborder le sujet de façon proactive. L'évaluation des attentes thérapeutiques est nécessaire pour arriver à une décision médicale partagée. Bien connaître les risques liés à chaque médicament disponible est essentiel pour encourager le dialogue afin que la femme qui souffre d'un psoriasis sache qu'elle pourra s'autoriser une (ou plusieurs) grossesse(s). La conduite à tenir vis-à-vis du traitement en cas de survenue d'une grossesse doit être établie auparavant car le début de grossesse n'est pas toujours programmé [3].

### ■ Propositions thérapeutiques

La gestion du traitement lors du désir de grossesse revient à envisager des traitements adaptés à l'intensité du psoriasis

(il ne faut pas sous-traiter, au contraire) et compatibles avec une grossesse, c'est-à-dire sans risque de fœto-toxicité. Les diverses sociétés savantes ont publié des recommandations de prise en charge spécifiques à cette période de la vie d'une femme. Toutefois, la mise sur le marché régulière et rapide de nouvelles molécules nécessiterait une mise à jour annuelle de ces travaux.

Les données de pharmacovigilance fournissent des renseignements en temps réel sur la tolérance des médicaments disponibles. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)) est un outil précieux, régulièrement mis à jour, informant sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances pendant la grossesse et l'allaitement. Les données issues d'autres spécialités, comme le Club Rhumatisme et Inflammation (CRI, [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)) des rhumatologues, mettent également à disposition des fiches mises à jour avec l'arrivée de chaque médicament utilisé en rhumatologie.

Bien qu'aucun médicament n'ait une autorisation de mise sur le marché (AMM) pendant la grossesse, cet article tâchera de synthétiser les solutions possibles pour une femme jeune prévoyant une grossesse à court ou moyen terme et souffrant d'un psoriasis invalidant nécessitant un traitement systémique.

#### 1. Traitements locaux

Bien que les résumés des caractéristiques produit (RCP) des traitements locaux à base de dermocorticoïdes et/ou de calcipotriol soient prudents, les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont nombreuses et rassurantes. Selon le CRAT, ils peuvent donc être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

#### 2. Photothérapie

Concernant la photothérapie, seuls les UVB sont autorisés pendant la grossesse [7].

#### 3. Traitements systémiques

>>> Il apparaît raisonnable, même en l'absence de projet à court terme, de bannir les médicaments tératogènes à longue durée d'élimination tels que l'**acitrétine** chez toute femme non ménopausée.

>>> À l'inverse, le **méthotrexate**, bien que formellement contre-indiqué en cas de grossesse, a une demi-vie très courte et peut être proposé sous couvert d'une contraception efficace, si la grossesse n'est pas prévue avant plusieurs mois. Les recommandations françaises, tout comme le CRAT, préconisent l'arrêt du médicament chez la femme 24 h avant l'arrêt de la contraception. On peut par précaution laisser passer un cycle menstruel avant d'autoriser la grossesse. Pour mémoire, chez l'homme traité par cette molécule, il convient de laisser passer un cycle de spermatogénèse (soit 3 mois) après l'arrêt du méthotrexate pour éviter le risque de malformation fœtale.

>>> Depuis l'avènement des biothérapies, et du fait de sa toxicité rénale, la **ciclosporine** est moins utilisée mais garde toute sa place en cas de psoriasis sévère chez la femme jeune désirant être rapidement enceinte puisque le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse [7]. On notera toutefois qu'en Belgique sa place se trouve en troisième intention [8].

>>> Les différentes classes de **biothérapies** se sont succédées et l'ancienneté des premières (anti-TNF $\alpha$ ), associée à l'étendue de leurs indications en gastro-entérologie, rhumatologie et dermatologie, permet aujourd'hui d'avoir des données de vraie vie suffisantes pour savoir les manier en cas de grossesse.

Les recommandations françaises préconisent d'interrompre les biothérapies et de respecter 5 demi-vies avant la conception, à savoir, selon les RCP :

- 3 semaines pour l'étanercept ETN (anti-TNF $\alpha$ );
- 20 semaines pour l'adalimumab ADA (anti-TNF $\alpha$ );

- 24 semaines pour l'infliximab IFX (anti-TNF $\alpha$ );
- 15 semaines pour l'ustékinumab UST (anti-IL12/23).

#### ● **Anti-TNF $\alpha$**

Toutefois, pour le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'éтанercept sont très nombreuses et rassurantes. Celui-ci a été poursuivi au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres chez environ 200 patientes et aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance. Idem pour l'adalimumab (400 femmes exposées) et l'infliximab (600 femmes exposées). C'est pourquoi la poursuite des anti-TNF $\alpha$  peut s'envisager jusqu'à la confirmation de la grossesse, voire au-delà, en l'absence d'alternative (grade C) [7].

Les IgG1 maternelles passent la barrière placentaire grâce à un récepteur spécifique à partir de la 14<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA). Les concentrations fœtales d'IgG1 augmentent progressivement à partir de ce terme et dépassent celles de la mère vers la 36<sup>e</sup> SA. L'adalimumab et l'infliximab étant des IgG1, ils passent le placenta à partir du début du 3<sup>e</sup> trimestre. On pourra donc envisager la poursuite d'adalimumab et d'infliximab, mais seulement jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse (opinion d'experts). L'éтанercept étant une protéine de fusion et non une IgG, il n'est pas ou peu transféré au fœtus. En cas de nécessité et en l'absence d'alternative, il pourra donc être poursuivi tout au long de la grossesse (grade C).

Le certolizumab pégol (CZP) n'est pas évoqué par les recommandations françaises qui ont été rédigées avant l'obtention de son AMM dans le psoriasis. Il est le seul dont la pharmacocinétique a été évaluée de façon prospective chez 16 femmes enceintes traitées pour maladie de Crohn ou affections rhumatologiques [9] : un seul nouveau-né avait un taux de

CZP faiblement détectable (et plus de 1 000 fois inférieur à celui de sa mère). Le dosage était indétectable chez tous les autres nouveau-nés et l'est devenu ou resté pour l'ensemble des dosages aux semaines 4 et 8 après la naissance. C'est pourquoi le certolizumab pégol est proposé en première intention chez la femme enceinte dans les recommandations britanniques et belges qui datent de 2020 [8, 10], et en deuxième intention après UVB/ciclosporine dans les recommandations européennes [11].

Bien que les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF soient rassurantes, cette situation impose une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque, car l'indication en dermatologie est rarement impérative et d'ailleurs beaucoup de mères peuvent faire le choix de ne pas se traiter au cours de la grossesse. Le cas échéant, une surveillance échographique orientée sera recommandée ainsi qu'une déclaration à la pharmacovigilance (le CRI).

## POINTS FORTS

- Il ne faut pas refuser un traitement systémique à une femme jeune sous prétexte qu'elle pourrait devenir enceinte.
- Photothérapie UVB et ciclosporine sont recommandées actuellement en France.
- Le méthotrexate peut être arrêté 24 h avant la procréation.
- Les données de pharmacovigilance colligées par le CRAT rassurent sur l'emploi des anti-TNF $\alpha$  aux deux premiers trimestres de grossesse (voire tout au long de la grossesse pour éтанercept et certolizumab pégol). Les nouveau-nés doivent toutefois être considérés immunodéprimés après la naissance.
- Les données sont moins nombreuses pour l'ustékinumab, mais il semble pouvoir être poursuivi jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.
- Il n'y a pas encore assez de données pour les autres familles de biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) et l'aprémilast qu'il faut donc éviter d'initier en cas de désir de grossesse.

#### ● **Anti-IL12/23**

Si le recours à l'ustékinumab (anti-IL12/23) est indispensable car les options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas, il pourra être poursuivi pendant la grossesse, toutefois les données publiées sont peu nombreuses. Comme pour l'adalimumab et l'infliximab, il convient de programmer la dernière injection d'ustékinumab au début du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (CRAT).

#### ● **Anti-IL17**

Dans une mise à jour récente (novembre 2020 et juin 2020 respectivement), le CRI et le CRAT donnent des repères pour les anti-IL17, également absents des recommandations françaises :  
 – pas d'initiation d'un traitement par anti-IL17 en cas de projet de grossesse immédiat ;  
 – idéalement, arrêt et respect d'un délai de 5 demi-vies avant la conception, à savoir selon les RCP : 20 semaines pour le sécukinumab et 10 semaines pour l'ixékizumab ;

## Fertilité

	Médicament	Grossesse			Allaitement
		1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre	
Anti-TNF	Certolizumab pégol (CRAT)	++	++	++	++
	Étanercept (SFD/CRAT)	+	+	+	++
	Adalimumab (SFD/CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre	++
	Infliximab (SFD/CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre	++
Anti-IL12/23	Ustékinumab (CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre	Données insuffisantes
Anti-IL17	Sécukinumab (CRAT)	+	+	Dernière injection vers la 22 <sup>e</sup> semaine d'aménorrhée	
	Ixékizumab	Données insuffisantes			
	Brodalumab				
Anti-IL23	Guselkumab				
	Risankizumab				

**Tableau I :** Repères pour l'utilisation des biologiques d'après les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT. SFD: Société française de dermatologie; CRAT: Centre de référence sur les agents térato-gènes.

	1 <sup>er</sup> choix	2 <sup>e</sup> choix	3 <sup>e</sup> choix
<b>France</b> (2019) [7]	UVB/Ciclo	ETN ADA/IFX sauf 3 <sup>e</sup> T	
<b>Europe</b> (2021) [11]	UVB/Ciclo	CZP	
<b>Allemagne</b> (2018) [12]	UVB	Ciclo	ETN/ADA/IFX Sauf 3 <sup>e</sup> T
<b>Belgique</b> (2020) [8]	CZP	ADA/ETN/IFX/UST/SECU Sauf 3 <sup>e</sup> T	Ciclo
<b>Grande-Bretagne</b> (2020) [10]	CZP/Ciclo		

**Tableau II :** Synthèse des recommandations disponibles. Ciclo: ciclosporine; CZP: certolizumab pégol; ADA: adalimumab; ETN: étanercept; IFX: infliximab; UST: ustékinumab; SECU: sécukinumab.

– pour le sécukinumab, dans la mesure du possible, lui préférer une alternative thérapeutique mieux connue (certolizumab); si le traitement en cours est indispensable, poursuivre possible jusqu'à la grossesse effective puis arrêter. S'il était poursuivi, la dernière administration devrait se faire vers la 22<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée du fait de sa très longue demi-vie d'élimination plasmatique;

– pour l'instant, aucune source n'apporte d'éléments pour l'ixékizumab (anti-IL17) ni le brodalumab (anti-IL17).

### ● Anti-IL23

Il n'y a pas d'élément non plus concernant le guselkumab (anti-IL23) et le risankizumab (anti-IL23).

Le **tableau I** récapitule les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT concernant les biothérapies pendant la grossesse et l'allaitement.

Le **tableau II** synthétise les recommandations de sociétés savantes européennes.

## ■ Après la naissance

### Vaccinations

Les enfants de mère traitée par adalimumab et infliximab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Ceux de mère traitée par ustékinumab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 15 semaines qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Concernant le certolizumab pégol, cette période est ramenée à 2 mois et demi. L'administration de vaccins vivants (BCG, ROR, varicelle, rotavirus, fièvre jaune) est donc contre-indiquée pendant cette période et doit être différée au-delà des 15 premiers jours de vie pour un nouveau-né dont la mère a été traitée par étanercept. Il n'y a pas lieu de retarder la vaccination par vaccins inactivés quelle que soit la biothérapie reçue par la mère en cours de grossesse (le CRAT et "Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques", Haut Conseil de la Santé Publique, 2012).

## ■ Allaitement

Les poussées ou le rebond de psoriasis en post-partum sont fréquents et, si la patiente n'a pas été traitée pendant sa grossesse, la reprise d'un traitement systémique devrait s'envisager assez rapidement après l'accouchement.

Les recommandations françaises en cas d'allaitement donnent les repères suivants :

- préférer les UVB ou la ciclosporine ;
- envisager le méthotrexate, mais pas d'allaitement dans les 24 h après l'administration ;
- éviter la PUVAthérapie (données insuffisantes) ;
- initier ou continuer les anti-TNF en l'absence d'alternative. Idem pour le CRAT car les concentrations des anti-TNF dans le lait maternel sont très faibles et probablement détruites dans le tube digestif du nouveau-né du fait de leur structure polypeptidique ;
- éviter l'ustékinumab, les anti-IL17, anti-IL23 et l'aprémilast (données insuffisantes) ;
- l'acitrétine est formellement contre-indiquée.

## ■ Conclusion

Il n'y a aujourd'hui plus lieu de ne pas proposer un traitement systémique à la hauteur de l'atteinte cutanée à une jeune femme qui souffre de psoriasis sous prétexte qu'elle risque de vouloir être enceinte. Les recommandations françaises pour les femmes ayant un désir de procréer préconisent de privilégier les UVB ou la ciclosporine, et d'arrêter les biothérapies 5 demi-vies avant la procréation. Toutefois, les données de pharmacovigilance nous permettent d'autoriser la poursuite du méthotrexate jusqu'à 1 mois avant la fécondation et de rassurer les patientes qui débuteraient une grossesse sous anti-TNF. Dans cette classe thérapeutique, l'étanercept et le certolizumab pégol peuvent être poursuivis si nécessaire jusqu'à la fin de la

grossesse sans risque de malformation fœtale et avec une vigilance sur le risque infectieux. Il est préférable d'arrêter l'adalimumab et l'infliximab à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse pour éviter leur passage transplacentaire actif.

Le recul actuel sur l'ustékinumab et le sécukinumab permet de les prolonger jusqu'à une grossesse déclarée. Il est possible, si vraiment indispensable, de les prolonger jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre mais il reste préférable de les arrêter en début de grossesse.

Les autres anti-IL17 ainsi que les anti-IL23 et l'aprémilast ne bénéficient pas d'assez de données pour envisager leur poursuite au cours de la grossesse et on évitera donc leur prescription en cas de grossesse programmée à court terme.

Toute grossesse sous biomédicament devra être déclarée à la pharmacovigilance afin de continuer à alimenter les données de surveillance, ce qui nous permettra de mieux manier ces nouvelles thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.
2. 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 couples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2044-2050
3. GOTTLIEB AB, RYAN C, MURASE JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:141-150.
4. RYAN C, SADLIER M, DE VOL E *et al.* Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:978-983.
5. 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.
6. MACCARI F, FOUGEROUSSE AC, REGUIAI Z *et al.* Contraception, Sexuality and Pregnancy in Women with Psoriasis: Real-Life Experience of 235 Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020; 13:817-823.
7. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV*, 2019; 33:464-483.
8. LAMBERT JLW, SEGAERT S, GHISLAIN PD *et al.* Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1654-1665
9. MARIETTE X, FÖRGER F, ABRAHAM B *et al.* Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:228-233.
10. SMITH CH, YIU ZZH, BALE T *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*, 2020;183:628-637.
11. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
12. NAST A, AMELUXEN L, AUGUSTIN M *et al.* S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:806-813.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : activités de conseil (AbbVie, Janssen, Lilly, LEO pharma, Novartis, Pfizer), action de formation lors de congrès, réunions (AbbVie, Celgène, LEO Pharma, Pfizer), invitations à des congrès (AbbVie, Janssen, Lilly, Pfizer, Novartis).



# ai<sup>me</sup> 2022 e

ASSISES POUR L'INNOVATION EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE

MÉDECINE ET  
CHIRURGIE  
ANTI-ÂGE ET  
ESTHÉTIQUE

---

16 & 17  
JUIN 2022

---

15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris

LE RÉFECTOIRE  
DES CORDELIERS

[www.aime.paris](http://www.aime.paris)