

réalités

n° 214

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

L'endométriose est-elle surdiagnostiquée ?

Prise en charge des fibromes en périménopause

Allaitement et chirurgie de réduction mammaire

Comment utiliser l'Androcur ?



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

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: L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission Paritaire : 0327 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 3^e trimestre 2022

Sommaire

Septembre 2022

n° 214



ENDOMÉTRIOSE

- 3** **L'endométriose est-elle surdiagnostiquée ?**
P. Merviel, C. Rebahi, B. Badic,
P.-F. Dupré, M. Andrault, S. Bouée,
K. Morcel

MÉNOPAUSE

- 12** **Prise en charge des fibromes en périménopause**
G. Partouche

THÉRAPEUTIQUE

- 18** **Comment utiliser l'Androcur ?**
F. Ballanger-Desolneux

ALLAITEMENT

- 22** **Allaitement et chirurgie de réduction mammaire**
C. Faure

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Endométriose

L'endométriose est-elle surdiagnostiquée ?

RÉSUMÉ : L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Cette pathologie est fréquente (environ 10 à 15 % des femmes en âge de procréer). Il s'agit d'une pathologie estrogénodépendante, reposant essentiellement sur une greffe de cellules souches endométriales, aggravée par le reflux menstruel.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont primordiaux pour suspecter le diagnostic, qui pourra faire appel à des examens complémentaires (échographie, IRM). Le dépistage actuel fait appel à des panels de biomarqueurs (cytokines, microARN) ou à des algorithmes dans le but de diminuer le retard diagnostique, évalué à 8 ans en France.

La mise en place de réseaux de soins (comme Endobreizh en Bretagne) conduira les femmes et les médecins à mieux connaître cette maladie pour mieux la diagnostiquer et la traiter. Il nous semble donc que l'endométriose est encore largement sous-diagnostiquée.



**P. MERVIEL^{1,2}, C. REBAHI^{1,2}, B. BADIC^{2,3},
P.-F. DUPRÉ^{1,2}, M. ANDRAULT^{1,2},
S. BOUÉE^{1,2}, K. MORCEL^{1,2}**

¹Service de Gynécologie-obstétrique et Médecine de la reproduction, Hôpital Morvan, CHRU de BREST.

²Filière de prise en charge de l'endométriose de Bretagne (Endobreizh), www.endobreizh.com.

³Service de Chirurgie digestive, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de BREST.

L'endométriose, maladie "à la mode" ?

Autrefois méconnue aussi bien par la population que par les professionnels de santé, l'endométriose est entrée depuis quelques années dans l'actualité. Pendant trop longtemps, les douleurs menstruelles ont été considérées comme un attribut inévitable des femmes, négligeant ainsi le diagnostic d'une endométriose qui touche environ 1 femme sur 10. On sait désormais que les règles douloureuses ne sont pas – et ne doivent pas – être une fatalité.

Après plusieurs articles de presse relatant la vie difficile et douloureuse de femmes atteintes d'endométriose (actrices, journalistes, compagne de président), a été confiée au printemps 2020 à Chrysoula Zacharopoulou, gynécologue et eurodéputée, une mission pour formuler des propositions en vue de doter la France d'une stratégie nationale contre l'endométriose. Près de 200 experts,

associations de patientes, professionnels de santé et chercheurs concernés par cette maladie ont été consultés. Cela a conduit le président Emmanuel Macron à se saisir de ce problème et, le 14 février 2022, Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé, associé à deux ministres (de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et de l'Égalité entre les femmes et les hommes, de la Diversité et de l'Égalité des chances) et de trois secrétaires d'état (des Retraites et de la Santé au travail, de la Jeunesse et de l'Engagement, et de l'Enfance et des Familles), a présenté la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose pour mieux informer la population, mieux diagnostiquer et prendre en charge les femmes atteintes d'endométriose et développer la recherche sur cette maladie.

Cette prise de conscience de l'endométriose pourrait-elle conduire à un surdiagnostic de cette maladie, pendant si longtemps sous-diagnostiquée

Endométriose

comme en témoigne le retard diagnostique observé dans les pays occidentaux (8 ans en Grande-Bretagne, 11 ans aux États-Unis [1], aujourd'hui environ 8 ans en France) ?

■ Qu'est-ce que l'endométriose ?

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial en dehors de l'endomètre. On distingue l'endométriose externe (objet de cet article), où les lésions se localisent en dehors du myomètre, et l'endométriose interne (ou adénomyose), qui correspond à une invagination des glandes endométriales au sein du myomètre. Les deux formes d'endométriose peuvent coexister, même si la première survient en général entre 17 et 37 ans et la seconde plutôt après 40, voire 45 ans.

L'endométriose externe toucherait environ 10 à 15 % des femmes en âge de procréer [2, 3]. Cependant, sa prévalence est difficile à évaluer car cela dépend de la manière dont le diagnostic est réalisé (imagerie, cœlioscopie, anatomopathologie). Si l'on considère la prévalence en cœlioscopie, l'endométriose (externe) existe chez 2 à 11 % des femmes asymptomatiques, 5 à 50 % des femmes infertiles et 5 à 21 % des femmes hospitalisées présentant des douleurs pelviennes. Les dysménorrhées sont fréquentes chez les adolescentes (50 à 70 % des cas), cependant la prévalence estimée de l'endométriose chez les adolescentes serait de 5-10 % (après 16 ans), en particulier dans 75 % des cas de dysménorrhées résistantes aux traitements médicaux.

L'endométriose est également présente chez moins de 5 % des femmes ménopausées, liée à des lésions préexistantes à la ménopause mais découvertes à ce moment-là. Il existe un très grand polymorphisme des lésions, sans relation directe avec la tolérance, ce qui rend le diagnostic souvent tardif. Or, tout retard diagnostique conduit à laisser évoluer l'endométriose, à la fois en termes de dif-

fusion, d'extension et de transformation fibreuse des lésions. Il faudra donc toujours inciter les femmes, même jeunes, à consulter en cas de douleurs pelviennes, concomitantes des règles ou non, afin d'éliminer cette pathologie. La question du diagnostic de l'endométriose est donc essentielle.

■ Que sait-on sur les facteurs de risque et la physiopathologie de l'endométriose ? [4-6]

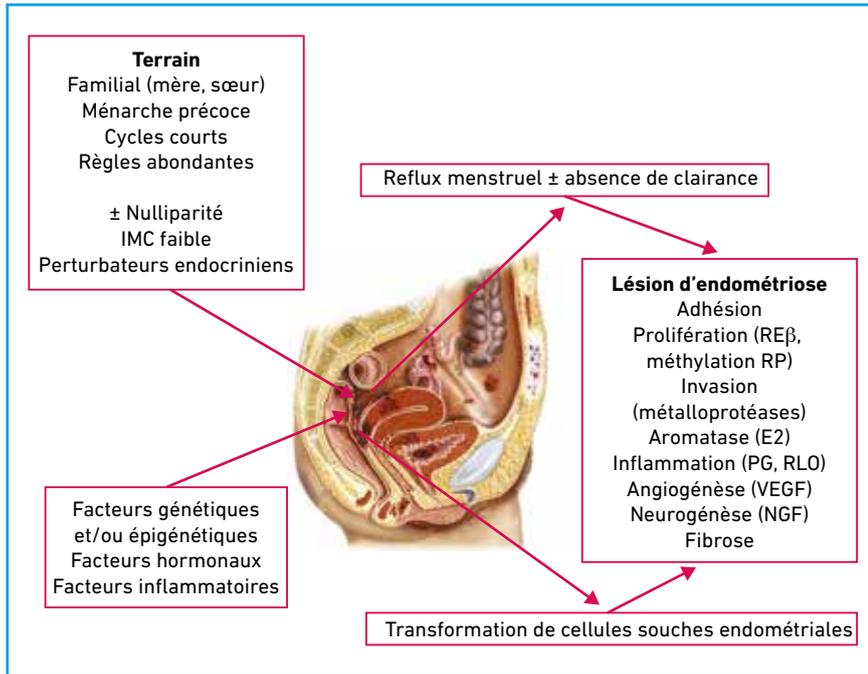
La physiopathologie de l'endométriose est encore source de débat. La théorie de Sampson en 1925 [7], correspondant à la greffe de cellule endométriale sur le péritoine lors du reflux tubaire de sang et de cellules endométriales lutéinisées au cours des périodes menstruelles, permet d'expliquer les sites les plus fréquents d'endométriose (face postérieure du ligament large, ligaments utérosacrés, cul-de-sac de Douglas, ovaires) et sa plus grande prévalence chez les jeunes femmes souffrant d'une malformation utérine. Cependant, 90 % des femmes présentent physiologiquement ce reflux [8], ce qui ne correspond pas à la prévalence de l'endométriose. Habituellement, après le dépôt de ces cellules sur le péritoine, une clairance de celles-ci survient conduisant à leur disparition. La théorie de Sampson semble incompatible aujourd'hui avec la variabilité biologique (activité aromatasase, résistance à la progestérone) et l'aspect clonal des lésions d'endométriose [9, 10].

L'endométriose n'est donc pas une maladie unique, mais une myriade de différentes lésions. L'hypothèse actuelle est que l'endométriose se développe à partir de cellules endométriales primitives présentes en dehors de l'utérus dès la période d'organogénèse. Ainsi, la femme naît avec des caractéristiques génétiques/épigénétiques expliquant le caractère familial de cette maladie. Après la puberté, ces cellules, du fait d'altérations immunitaires, de perturbateurs endocriniens et d'un environ-

nement péritonéal pro-inflammatoire lié au reflux menstruel (radicaux libres de l'oxygène, microbiome), évolueraient vers des implants endométriosiques [11]. D'autres auteurs suggèrent que les localisations extra-péritonéales d'endométriose (pleurale, méningée) proviennent de la migration circulatoire de cellules souches médullaires, en raison d'un profil épigénétique favorable [12], se différenciant en cellules endométriosiques [13].

Les cellules endométriales évoluent donc vers des cellules endométriosiques aux propriétés particulières. En effet, elles acquièrent des propriétés d'adhésion, de prolifération (par synthèse locale d'estrogènes, augmentation des récepteurs aux estrogènes et résistance partielle à la progestérone par mutation/méthylation de ses récepteurs) et d'invasion des tissus environnants (dérégulation de certains microARN). Une réaction inflammatoire se produit au sein de ces lésions (macrophages, cytokines, TNF α), augmentée au cours des menstruations (par synthèse des prostaglandines et augmentation des radicaux libres de l'oxygène), une néovascularisation apparaît autour des lésions (par sécrétion de VEGF) et une néo-neurogénèse se développe (synthèse de NGF) autour des lésions et communique avec le système nerveux autonome. Ainsi, la cellule endométriosique s'auto-entretient et devient indépendante des régulations hormonales de la femme (**fig. 1**). Au fur et à mesure de l'évolution, une fibrose rétractile s'opère autour des lésions (famille miR-200b régulant la différenciation épithéliale-mésenchymateuse des cellules endométriosiques [14]), entraînant rigidité des tissus et adhérences (**fig. 2**) [15].

Nous ne savons pas aujourd'hui quelle femme fera une endométriose et peu de facteurs de risque sont retrouvés dans la littérature : histoire familiale chez la mère ou la sœur (RR : 2), premières règles précoces, cycles courts et règles abondantes et longues. Il est possible que les perturbateurs endocriniens



estrogène-like puissent intervenir dans la survenue de cette pathologie (exemple de l'usine Seveso en Italie, laissant fuir dans l'air environnant de la dioxine).

On parle d'endométriose superficielle (ou péritonéale) lorsque les lésions sont non infiltrantes et d'endométriose profonde (sous-péritonéale) lorsqu'elles pénètrent dans l'épaisseur du péritoine, des ligaments, des organes (ovaire, tube digestif, vessie...).

Plusieurs classifications ont été proposées :

>>> Celle de l'American Fertility Society révisée (AFSr) est basée sur les observations de la cœlioscopie (**tableau I**) :

- stades I (1 à 5, minime) et II (6 à 15, modérée) : étendue des implants endométriaux ;
- stades III (16 à 40, moyenne) et IV (> 40, sévère) : endométriomes ovariens et adhérences), mais elle néglige l'aspect

Fig. 1 : Physiopathologie des lésions d'endométriose (d'après l'auteur). Légendes : IMC : indice de masse corporelle ; RE β : récepteur β aux estrogènes ; RP : récepteur à la progestérone ; E2 : estradiol ; PG : prostaglandines ; RLo : radicaux libres de l'oxygène ; VEGf : vascular endothelial growth factor ; NGF : nerve growth factor.

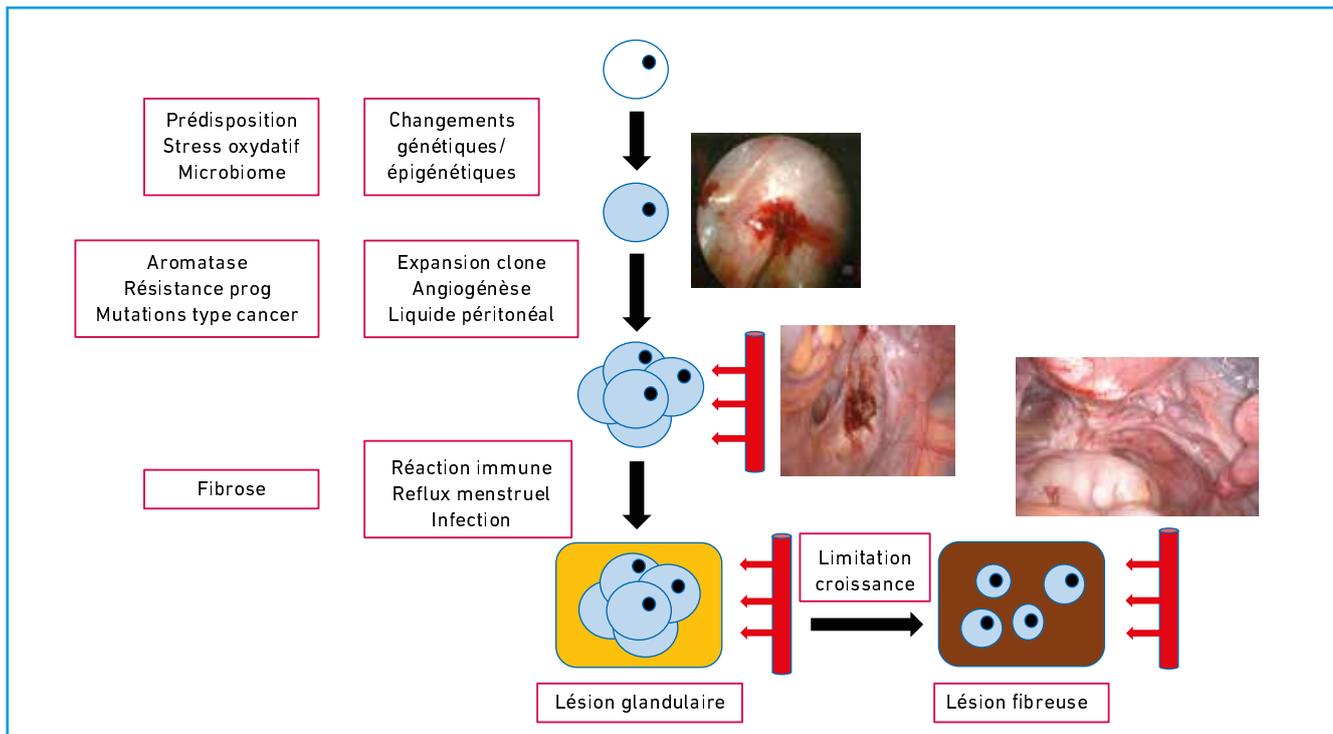


Fig. 2 : Histoire naturelle de l'endométriose, d'après Koninckx [15]. Chez des femmes prédisposées, des événements génétiques/épigénétiques (médiés par le stress oxydatif lié au reflux menstruel et à l'infection) induisent un développement clonal et hétérogène des lésions endométriosiques. Une diminution de la croissance cellulaire induit une fibrose progressive (causes immunes et saignements au sein des lésions).

Endométriose

Endométriose		< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
Lésions péritonéales	Superficielles	1	2	4
	Profondes	2	4	6
Lésions ovariennes (O)	Superficielles (Ovaire Droit)	1	2	4
	Profondes (OD)	4	16	20
	Superficielles (Ovaire Gauche)	1	2	4
	Profondes (OG)	4	16	20
Oblitération du Douglas		Partielle	Totale	
		4	40	
Adhérences		< 1/3	1/3 à 2/3	> 2/3
Ovaires (O)	Superficielles (OD)	1	2	4
	Profondes (OD)	4	8	16
	Superficielles (OG)	1	2	4
	Profondes (OG)	4	8	16
Trompes (T)	Superficielles (Trompe Droite)	1	2	4
	Profondes (TD)	4	8	16
	Superficielles (Trompe Gauche)	1	2	4
	Profondes (TG)	4	8	16

Tableau I: Classification des lésions endométriosiques selon l'American Fertility Society (AFSr).

à l'hystérosalpingographie des trompes (perméables?), les localisations sous-péritonéales (non visibles), les lésions évolutives (rouges) ou fibreuses (blanches) [16].

>>> Celle d'Adamson en 2010 (*Endometriosis Fertility Index – EFI*) prend en compte des facteurs d'infertilité historiques, l'état tubaire et ovarien, le stade AFS de l'endométriose [17]. Elle a été validée par une étude de stimulation de l'ovulation par citrate de clomiphène et insémination intra-utérine sur 36 mois (2 à 6 cycles) (tableau II).

Il est surtout très important d'effectuer une description exhaustive des lésions observées au cours d'une cœlioscopie pour endométriose.

Comment établir aujourd'hui le diagnostic de l'endométriose ? [6, 18, 19]

Le polymorphisme des lésions d'endométriose rend parfois le diagnostic difficile. Les signes cliniques de l'endométriose sont le plus souvent majorés

par les règles, néanmoins elles peuvent prendre un caractère chronique (en cas de lésions rétractiles). Il n'y a pas de corrélation entre l'importance des lésions et les signes cliniques rapportés.

Le diagnostic commence par l'interrogatoire des femmes, en recherchant des symptômes en faveur d'une endométriose.

>>> La dysménorrhée du 3^e-4^e jour des règles oriente vers une endométriose. En revanche, les douleurs quelques jours avant la survenue des règles et le 1^{er}-2^e jour (avec amélioration au 3^e jour) sont peu en faveur de cette pathologie. En effet, les douleurs précédant les règles sont liées à la sécrétion de prostaglandines (d'où l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens) et il faudrait une endométriose très développée pour entraîner des douleurs prémenstruelles. De même, des douleurs survenant le 1^{er} ± 2^e jour des règles sont en rapport avec le déclenchement des règles et les coliques utérines accompagnant l'émission de sang et de caillots. Cette survenue tardive des douleurs dans l'endométriose s'explique par le saignement au sein des lésions et la perturbation inflammatoire (prostaglandines) de l'environnement péritonéal.

>>> La dyspareunie est profonde (fond vaginal) et positionnelle (variable selon

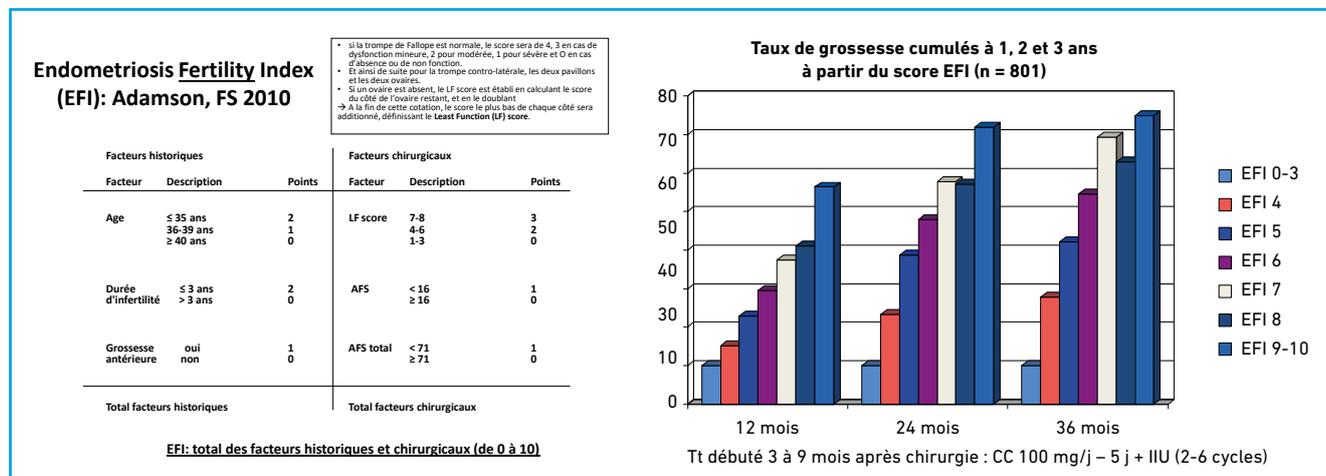


Tableau II: Endometriosis Fertility Index [17].

les positions sexuelles). Les douleurs sont en général constantes car témoignant de lésions rétractiles des ligaments utérosacrés ou du torus utérin. La dyspareunie d'intromission est exceptionnelle dans l'endométriose et témoignerait d'une lésion endométriosique située sur une cicatrice d'épisiotomie. En revanche, une femme craignant des douleurs intenses au cours des rapports sexuels peut avoir une intromission douloureuse réactionnelle.

>>> Les troubles urinaires (dysurie, pollakiurie, mictions impérieuses, hématurie) sont des signes retrouvés en cas d'endométriose plus ou moins invasive du cul-de-sac vésico-utérin ou de la vessie.

>>> Les troubles digestifs (troubles du transit, ténésme, rectorragie) se rencontrent en cas d'endométriose colique, sigmoïdienne ou rectale ou en cas d'atteinte du cul-de-sac de Douglas, du torus utérin ou des ligaments utérosacrés. Les femmes signalent volontiers des diarrhées au moment des règles, liées à la sécrétion de prostaglandines précédant

celles-ci, sans qu'il s'agisse forcément d'un signe clinique d'endométriose.

>>> D'autres manifestations peuvent exister : douleur à irradiation anale, à la racine des cuisses ou aux membres inférieurs, douleur sous-costale en cas d'endométriose diaphragmatique, douleur appendiculaire (avec parfois infiltration de l'appendice par l'endométriose), douleur rénale ou à type de colique néphrétique par atteinte urétérale sténosante, douleur thoracique du fait d'hémothorax récidivants...

L'examen clinique (uniquement chez les femmes ayant eu des rapports sexuels) est complémentaire de l'interrogatoire. L'expérience du clinicien est capitale pour le diagnostic de l'endométriose lors de l'examen clinique. Il comprend :
– la pose d'un spéculum permettant parfois de voir des lésions rouges ou bleutées en avant et surtout en arrière du col utérin (ou sur une cicatrice d'épisiotomie) ;
– un toucher vaginal recherchant entre autres une induration des ligaments utérosacrés, un nodule du torus utérin, une rétraction du cul-de-sac vésico-utérin,

une infiltration de la cloison recto-vaginale (1/3 supérieur du vagin). La fermeté de ces lésions et la douleur ressentie lors de la pression de celles-ci sont en faveur d'une endométriose ;

– il est rarement nécessaire de réaliser un toucher rectal pour confirmer une infiltration de la cloison recto-vaginale ou rechercher une atteinte du torus ou des utérosacrés.

Durant la consultation, il faudra toujours s'enquérir de l'impact des douleurs sur la vie personnelle et professionnelle, en demandant à coter entre 0 et 10 leur intensité et l'altération de la qualité de vie en découlant. L'absentéisme scolaire ou professionnel, l'efficacité ou non des traitements prescrits, la consommation d'antalgiques à base de dérivés morphiniques, la fréquence et la qualité des rapports sexuels seront des notions également à recueillir. Des scores comme l'EHP-5 [19] peuvent aider à l'évaluation de la qualité de vie (**tableau III**) [20].

Le premier examen complémentaire à demander est une échographie pelvienne par voie vaginale par un opéra-

EHP-5 (Endometriosis Health Profile) [sur dernier mois] – de 0 à 44					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	0	1	2	3	4
Avez-vous l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?					
Avez-vous eu des changements d'humeur ?					
Avez-vous l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?					
Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changé ?					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	0	1	2	3	4
Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?					
Vous êtes-vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports sexuels à cause de la douleur ?					
Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?					
Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?					
Vous êtes-vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ?					

Tableau III : Questionnaire EHP-5 [20].

Endométriose

POINTS FORTS

- L'endométriose correspond à une greffe de cellules souches endométriales chez des femmes prédisposées. Le reflux menstruel participe à amplifier ce mécanisme.
- Toute dysménorrhée n'est pas obligatoirement une endométriose, d'où l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique.
- La prévalence est de 10 à 15 % des femmes en âge de procréer, mais celle-ci est fonction des moyens utilisés pour le diagnostic (imagerie, cœlioscopie, examen anatomopathologique).
- Le dépistage de cette affection (biomarqueurs, algorithmes) permettra de réduire le retard diagnostique, évalué à 8 ans en France.
- La mise en place de réseaux régionaux de soins contribuera à sensibiliser femmes et médecins.
- L'endométriose nous semble encore largement sous-diagnostiquée en 2022.

teur connaissant l'endométriose et ses signes. En effet, si le diagnostic d'un kyste ovarien endométriosique (endométriome) est aisé (aspect feuilleté du contenu témoignant de sang partiellement coagulé, parois du kyste épaisses) (**fig. 3**), le diagnostic d'atteintes péritonéales profondes est beaucoup plus

compliqué (nodule du torus, épaissement des ligaments utérosacrés, aspect fixé de l'ovaire dans leur fossette...). Il est à noter qu'un kyste endométriosique de moins de 6 cm isolé n'est à priori pas ou peu responsable de douleur et que la présence de dou-



Fig. 3 : Vue échographique par voie vaginale d'un kyste ovarien endométriosique (endométriome). Aspect feuilleté du contenu témoignant de sang partiellement coagulé, parois du kyste épaisses.

fortement l'association du kyste avec une endométriose profonde.

L'IRM pelvienne (voire abdominale) est l'examen de référence en cas d'endométriose profonde extra-ovarienne, car la variation des séquences (T1, T1 fat sat, puis T2) (**fig. 4**) permet "d'éclairer" les lésions d'endométriose et donc de cartographier celles-ci en préopératoire (atteinte digestive, urinaire, péritonéale). Là encore, cette IRM doit être pratiquée par un radiologue référent car elle nécessite une préparation particulière avec injection d'un gel (balisage) en intravésical, intravaginal et intrarectal, le but étant de créer un contraste entre ces cavités et les organes pour détecter plus facilement une atteinte endométriosique de ceux-ci. L'IRM est un examen ayant un pouvoir de résolution de 5 à 10 mm, ce qui signifie qu'une absence de lésions visibles à l'IRM ne signifie pas forcément que la femme est indemne d'une endométriose débutante (importance de l'examen clinique).

En fonction de l'examen clinique, de l'échographie et/ou de l'IRM, d'autres examens complémentaires seront demandés :
 – en cas de suspicion d'atteinte digestive : échoendoscopie rectale, recto-sigmoïdoscopie, coloscopie ou colo-scanner ;
 – en cas de suspicion d'atteinte urinaire : cystoscopie, échographie réno-urétérale, uro-IRM ;
 – si suspicion de lésions pleurales : scanner ou IRM thoracique.

Trois notions sont importantes concernant la cœlioscopie :

- la cœlioscopie peut être indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose, même si les examens complémentaires n'en ont pas fait la preuve ;
- lorsque le diagnostic d'endométriose est confirmé en imagerie, il n'est pas légitime de réaliser une cœlioscopie uniquement dans un but diagnostique, mais elle doit inclure le traitement de toutes les lésions si cela est nécessaire ;
- la cœlioscopie n'est pas indiquée systématiquement dans le bilan d'infertilité à la recherche d'une endométriose.

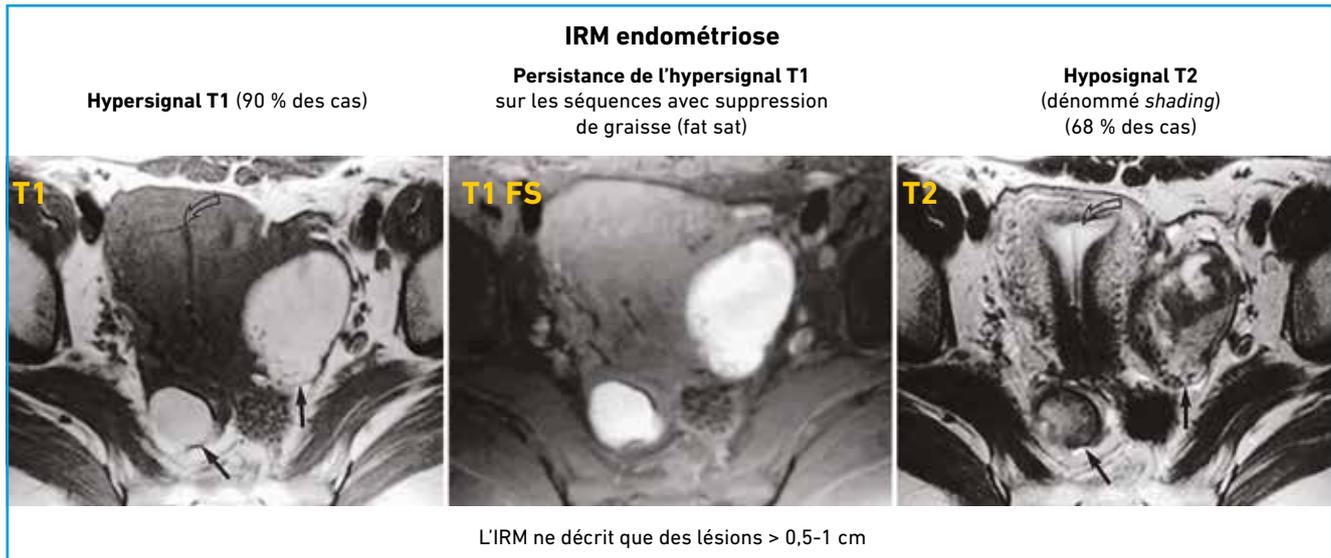


Fig. 4 : Aspect IRM de kystes ovariens bilatéraux, en séquences T1, T1 fat sat et T2.

L'avenir du dépistage de l'endométriose (pour un diagnostic plus précoce) [21, 22]

Bien que la recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2017 insiste sur l'absence d'intérêt du dépistage systématique de l'endométriose en population générale (avis d'experts), y compris dans les populations à risque en l'absence de symptômes (grade C), de nombreuses équipes travaillent sur la découverte de biomarqueurs (ou d'un panel) qui viendraient en appui de l'examen clinique ou de l'imagerie pour effectuer un diagnostic précoce de la maladie. Le *gold standard* du diagnostic reste encore aujourd'hui la coelioscopie associée à un examen anatomopathologique des lésions.

À ce jour, deux groupes de biomarqueurs semblent se détacher : les cytokines et les microARN. Trois cytokines sont plus particulièrement impliquées : l'IL6 (interleukine 6, augmentée en particulier dans les stades I et II), l'IL8 (produite par les monocytes/macrophages intervenant dans l'inflammation chronique, et augmentée dans les stades I et II et les

endométriomes) et le $TNF\alpha$ (cytokines pro-inflammatoire et pro-angiogénique, dont le taux sérique est proportionnel à la sévérité de l'endométriose).

La dérégulation des microARN jouerait un rôle dans la pathogénie de l'endométriose, modulant l'inflammation, la prolifération, l'angiogénèse et le remodelage tissulaire observés dans l'endométriose. Ces microARN ont été dosés dans les urines, le sérum, le plasma, mais c'est dans la salive qu'une équipe française a déterminé un panel de 109 microARN (sur 2561 connus) [23]. Elle a donc réalisé une étude prospective (ENDO-microARN) chez 153 femmes avec endométriose et 47 sans, montrant une sensibilité, une spécificité et une aire sous la courbe (AUC) de ce panel respectivement de 96,7 %, 100 % et 98,3 %. Parmi ces 109 microARN, 4 avaient déjà été étudiés dans l'endométriose, 25 étaient inconnus dans cette pathologie et 80 sont impliqués dans des mécanismes de signalisation déjà connus (PI3K/Akt, PTEN, Wnt/ β caténine, HIF1 α /NF κ B et YAP/TAZ/EGFR).

D'autres technologies comme la protéomique (panel de 6 protéines) [24], la métabolomique (urocortine, fucose, proline,

Histoire
Histoire d'endométriose chez la mère/sœur
Histoire de chirurgie pour l'endométriose
Caractéristiques démographiques
Âge
IMC
Phénotype
Dysménorrhée/intensité de la dysménorrhée
Douleur abdominale en dehors des règles
Douleur évoquant une sciatgie
Dyspareunie
Douleur pelvienne en dehors des règles
Douleur à la défécation
Douleur urinaire menstruelle
Douleur scapulaire droite à proximité ou durant les règles
Sang dans les selles durant les règles
Sang dans les urines durant les règles
Qualité de vie
Absentéisme durant les 6 derniers mois
Traitement
Nombre d'antalgiques non hormonaux utilisés

Tableau IV : Items utilisés pour construire l'algorithme proposé par Bendifallah S [28].

Endométriose

En faveur de l'endométriose	Envisager un autre diagnostic + endométriose
Évaluer la présence des symptômes	
Douleur pelvienne persistante et/ou s'aggravant cycliquement	Symptômes concomitants : <ul style="list-style-type: none"> ● Constipation et diarrhée sévères et non cycliques suggérant un syndrome de l'intestin irritable ● Douleur urinaire ou douleur du flanc pouvant suggérer des lithiases urinaires ● Symptômes urinaires (hématurie, pollakiurie) pouvant suggérer une cystite interstitielle/un syndrome douloureux vésical
Dysménorrhée	Douleur sévère, aménorrhée ou crampes en dehors des menstruations pourraient indiquer un problème du système reproducteur
Dyspareunie profonde	
Dyschésie cyclique	
Dysurie cyclique	
Symptômes cataméniaux cycliques à d'autres localisations (peau, poumons)	
Connaître l'histoire de la patiente	
Infertilité	Absence de menstruations ou autre pathologie obstructive dans l'adolescence
Dysménorrhée à l'adolescence, douleurs pelviennes chroniques contemporaines	Antécédent de douleur en lien direct avec une chirurgie (compression d'un nerf ou lésions postopératoires, adhérences intestinales)
Laparoscopie antérieure avec diagnostic	
Dysménorrhée sans réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Antécédents familiaux	
Effectuer l'examen clinique	
Nodules dans le cul-de-sac de Douglas	Spasmes du plancher pelvien
Rétroversion utérine	Allodynie sévère du plancher pelvien/de la vulve ou d'ailleurs
Masses en rapport avec l'endométriose	Masses pas en rapport avec l'endométriose (fibromes)
Endométriome évident externe (vu avec le spéculum ou sur la peau)	
Effectuer ou prescrire de l'imagerie	
Endométriome à l'échographie	Adénomyose et fibromes (bien qu'ils puissent être liés à l'endométriose)
Présence de marqueurs faibles (signe du glissement)	
Nodules et masses	

Tableau V : Algorithme pour aider au diagnostic de l'endométriose, d'après Agarwal [18].

choline, carnitine, sphingomyéline) [25, 26] et la génomique (cDNA circulants, DNA mitochondrial) [27] sont également étudiées.

Une autre approche consiste à utiliser le Big Data afin d'élaborer des algorithmes. Ainsi, une équipe française, à partir de 16 items (**tableau IV**) [28], a montré lors d'une validation externe une sensibilité, une spécificité et une AUC entre 0,91-0,95, 0,66-0,92 et 0,77-0,92 respec-

tivement. De même, Agarwal [18] avait publié un algorithme pour aider au diagnostic clinique de l'endométriose (**tableau V**).

Au final, l'endométriose est-elle surdiagnostiquée ?

Aujourd'hui, la prévalence estimée de cette pathologie est de 10 à 15 % chez les femmes en âge de procréer, préva-

lence dépendante de la manière dont le diagnostic est réalisé (imagerie, cœlioscopie, anatomopathologie). La création de réseaux régionaux de prise en charge, comme c'est déjà le cas en Bretagne via www.endobreizh.com, mais aussi à Paris, Bordeaux, en Rhône-Alpes et en PACA, conduira à sensibiliser les femmes à cette pathologie, à organiser le diagnostic et la prise en charge et à créer des registres. Ainsi, le diagnostic clinique, échographique et IRM sera

amélioré, et logiquement la prévalence s'élèvera car trop de femmes et de médecins méconnaissent encore cette pathologie. La mise en commun des registres nourrira le Big Data, permettant d'élaborer des algorithmes qui participeront au diagnostic.

Enfin, la recherche sur la physiopathologie de cette affection permettra la mise au point de tests biologiques, utilisables en population générale ou à risque. La réponse est donc à ce jour : l'endométriose est largement sous-diagnostiquée.

BIBLIOGRAPHIE

- HADFIELD R, MARDON H, BARLOW D *et al.* Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod*, 1996;11:878-880.
- ZONDERVAN KT, BECKER CM, MISSMER SA. Endometriosis. *N Engl J Med*, 2020; 382:1244-1256.
- MOGA MA, BĂLAN A, DIMIENESCU OG *et al.* Circulating miRNAs as Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Related Ovarian Cancer-An Overview. *J Clin Med*, 2019;8:735.
- DARAI E, PLOTEAU S, BALLESTER M *et al.* Pathogenesis, genetics and diagnosis of endometriosis. *Presse Med*, 2017; 46:1156-1165.
- BORGHESE B, SANTULLI P, MARCELLIN L *et al.* Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:156-167.
- FAUCONNIER A, BORGHESE B, HUCHON C *et al.* Epidemiology and diagnosis strategy: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:223-230.
- SAMPSON JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch Surg*, 1921;3:245-323.
- HALME J, HAMMOND MG, HULKA JF *et al.* Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 1984;64:151-154.
- BULUN SE, YILMAZ BD, SISON C *et al.* Endometriosis. *Endocr Rev*, 2019;40: 1048-1079.
- SUDA K, NAKAOKA H, YOSHIHARA K *et al.* Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep*, 2018;24:1777-1789.
- LAGANÀ AS, VITALE SG, SALMERI FM *et al.* Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses*, 2017;103:10-20.
- LAGANÀ AS, SALMERI FM, VITALE SG *et al.* Stem Cell Trafficking During Endometriosis: May Epigenetics Play a Pivotal Role? *Reprod Sci*, 2018;25: 978-979.
- PLUCHINO N, TAYLOR HS. Endometriosis and Stem Cell Trafficking. *Reprod Sci*, 2016;23:1616-1619.
- EGGERS JC, MARTINO V, REINBOLD R *et al.* MicroRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online*, 2016;32:434-445.
- KONINCKX PR, FERNANDES R, USSIA A *et al.* Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021;12: 745548.
- WANG W, LI R, FANG T *et al.* Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of *in vitro* fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013;11:112.
- ADAMSON GD, PASTA DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 2010;94:1609-1615.
- AGARWAL SK, CHAPRON C, GIUDICE LC *et al.* Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*, 2019;220:354.e1-354.e12.
- BOURDEL N, CHAUVET P, CANIS M. Diagnostic strategies for endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:209-213.
- Fauconnier A, Huchon C, Chaillou L *et al.* Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*, 2017;26:213-220.
- TOCZEK J, JASTRZĘBSKA-STOJKO Z, STOJKO R *et al.* Endometriosis: New Perspective for the Diagnosis of Certain Cytokines in Women and Adolescent Girls, as Well as the Progression of Disease Outgrowth: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18:4726.
- ANASTASIU CV, MOGA MA, ELENA NECULAU A *et al.* Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*, 2020;21:1750.
- BENDIFALLAH S, SUISE S, PUCHAR A *et al.* Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*, 2022;11:612.
- SEEBER B, SAMMEL MD, FAN X *et al.* Proteomic analysis of serum yields six candidate proteins that are differentially regulated in a subset of women with endometriosis. *Fertil Steril*, 2010;93:2137-2144.
- NOVEMBRI R, CARRARELLI P, TOTI P *et al.* Urocortin 2 and urocortin 3 in endometriosis: evidence for a possible role in inflammatory response. *Mol Hum Reprod*, 2011;17:587-593.
- VICENTE-MUÑOZ S, MORCILLO I, PUCHADES-CARRASCO L *et al.* Pathophysiologic processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients. *Fertil Steril*, 2016;106: 1733-1741.e1.
- CREED J, MAGGRAH A, REGULY B *et al.* Mitochondrial DNA deletions accurately detect endometriosis in symptomatic females of child-bearing age. *Biomark Med*, 2019;13:291-306.
- BENDIFALLAH S, PUCHAR A, SUISE S *et al.* Machine learning algorithms as new screening approach for patients with endometriosis. *Sci Rep*, 2022;12:639.

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

I Ménopause

Prise en charge des fibromes en péri-ménopause

RÉSUMÉ : La péri-ménopause est une période de transition hormonale durant laquelle des pathologies estrogénodépendantes comme les fibromes utérins sont plus fréquentes. Les manifestations cliniques des fibromes peuvent être nombreuses mais la plupart sont asymptomatiques et ne justifient aucune prise en charge thérapeutique.

Du fait d'une nette diminution de la fertilité en péri-ménopause et d'un projet parental généralement accompli, les possibilités de prise en charge des fibromes symptomatiques sont multiples, avec en traitement de choix l'hystérectomie.

Les alternatives à cette intervention sont la myomectomie, l'embolisation, la myolyse et les techniques de résection de l'endomètre.

Les traitements médicamenteux, quant à eux, sont principalement réservés au contrôle des saignements en phase aiguë ou en préopératoire.



G. PARTOUCHE

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

La péri-ménopause est une période de transition qui entoure les dernières années de la vie reproductive des femmes. Elle débute avec l'apparition d'une irrégularité ou d'un raccourcissement des cycles et se termine une année après les dernières règles, laissant place à la ménopause. L'âge moyen de survenue de la péri-ménopause est de 47 ans [1]. Sa durée est variable et est en moyenne de 4 ans. Le diagnostic de péri-ménopause est clinique. Chez une femme de plus de 40 ans, il est évoqué devant l'association d'un raccourcissement de la durée des cycles ou d'une alternance de cycles courts et de cycles longs, et de signes cliniques d'hyper- puis d'hypoestrogénie. En effet, la péri-ménopause est marquée par des bouleversements hormonaux et comprend deux phases successives [2-4] :

>>> La première phase correspond au raccourcissement des cycles, secondaire à la diminution quantitative et qualitative du stock folliculaire ovarien. Il en résulte une altération du recrutement et de la dominance folliculaire, diminuant

la qualité des ovulations. Les cellules de la granulosa sont de moins en moins sensibles à la FSH et la maturation folliculaire normale apparaît plus difficile. Les femmes se retrouvent alors dans une période d'hyperestrogénie relative.

>>> La seconde phase correspond à une alternance entre hypofonctionnement et hyperfonctionnement ovarien. Les follicules deviennent de plus en plus résistants aux gonadotrophines, mais certains conservent une sensibilité à la FSH. On observe alors des cycles plus ou moins longs, selon que la maturation folliculaire est complète ou non, ainsi qu'un climat volontiers hypoestrogénique [5].

Toutes ces modifications hormonales induisent une diminution de la fertilité au fur et à mesure que la patiente se rapproche de la ménopause. Par ailleurs, du fait du climat d'hyperestrogénie relative présent en début de péri-ménopause, des pathologies gynécologiques bénignes estrogénodépendantes, comme les fibromes utérins, sont fréquentes à cette période [6].

■ Épidémiologie des fibromes

Les myomes ou fibromes sont des tumeurs bénignes des cellules musculaires lisses du myomètre [7]. Ce sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Leur prévalence est estimée en France à environ 25 % chez les femmes âgées de 40 à 50 ans, et peut atteindre 50 % chez les femmes âgées de plus de 50 ans [8]. Cependant, ces chiffres sont largement sous-estimés car la plupart des fibromes utérins sont asymptomatiques, et donc non diagnostiqués ni pris en charge. Les œstrogènes et la progestérone semblent favoriser le développement des myomes. Ceux-ci sont rarement observés avant la puberté, ils sont plus fréquents pendant les années de procréation et régressent après la ménopause [7].

■ Facteurs de risque

La prévalence des fibromes varie au sein de la population du fait de l'existence de certains facteurs de risque. Les facteurs qui augmentent l'exposition globale aux œstrogènes tout au long de la vie, tels que l'obésité et les règles précoces (< 10 ans), augmentent l'incidence des fibromes [7, 9, 10]. L'âge est également un facteur de risque de développement des fibromes puisqu'il a été retrouvé que les femmes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées avec des myomes au cours de la quarantaine [7]. Cependant, on ne sait pas encore avec certitude si cela est dû à une formation accrue ou à une croissance accrue du myome secondaire aux changements hormonaux pendant cette période.

L'ethnie joue également un rôle : l'incidence des fibromes est plus élevée chez les patientes d'origine africaine que chez les patientes caucasiennes [11]. En effet, à l'âge de 50 ans, la prévalence des fibromes chez les femmes d'origine africaine atteint plus de 80 % et celles-ci ont également davantage de symptômes. Par ailleurs, il existe une prédisposition familiale au développement d'un

fibrome utérin, et on retrouve également une association entre la consommation d'alcool et de caféine et le risque de développer un fibrome [10].

Enfin, certains facteurs semblent être protecteurs et réduisent le risque de myomes utérins. C'est le cas de la ménarche tardive (> 16 ans), de l'activité physique, du tabac et de la multiparité.

■ Diagnostic

1. Diagnostic clinique

La plupart des fibromes utérins sont asymptomatiques et non diagnostiqués. Cependant, la prévalence du fibrome utérin symptomatique augmente avec l'âge. Elle est faible entre 30 et 34 ans (2,6 % des femmes de cette tranche d'âge) et augmente pour atteindre une prévalence maximum de 13,9 % chez les femmes âgées de 45 à 49 ans [12].

Lors de la consultation initiale, l'interrogatoire recherche les facteurs de risque et l'existence de signes fonctionnels. Les symptômes varient selon la localisation et la taille des fibromes. Les plus fréquemment retrouvés sont les douleurs pelviennes et les crampes abdominales en dehors des règles (43 %), les ménorragies (41 %) et les métrorragies (42 %) [12]. Les ménométrorragies sont la première cause de consultation chez la femme entre 40 et 50 ans et peuvent être responsables d'une anémie par carence martiale [13].

Par ailleurs, les fibromes de grande taille peuvent provoquer une distension abdominale ainsi que de nombreux symptômes en rapport avec une compression des organes de voisinage : la vessie (pollakiurie, impériosités, rétention urinaire), les uretères (urétérohydronéphrose, colique néphrétique, pyélonéphrite), le rectum (ténésme, constipation, "faux besoins"), les nerfs (sciatalgie, cruralgie, névralgie) et les veines (varices pelviennes, œdèmes des membres inférieurs) [14].

L'examen gynécologique peut retrouver un volumineux utérus bosselé ou une masse latéro-utérine.

2. Examens complémentaires

L'échographie pelvienne est l'examen complémentaire diagnostique de référence [13]. Pratiquée par voie sus-pubienne et endovaginale, elle permet de confirmer le diagnostic et de réaliser une cartographie assez précise des fibromes. Cette cartographie est possible grâce à la classification FIGO 2011 proposant un système de classification des myomes en fonction de leur localisation. Cette classification est une référence pour la description des fibromes, commune à tous les professionnels ; elle est présentée en *figure 1*.

L'échographie permet également d'éliminer certains diagnostics différentiels, comme une masse annexielle, une adénomyose ou une endométriose. Elle est également performante pour l'étude du retentissement des fibromes sur les voies urinaires [14]. Selon les habitudes et l'expérience du professionnel de santé, une hydrosonographie peut être réalisée en complément de l'échographie pelvienne afin de mieux apprécier la cavité utérine.

Une IRM pelvienne peut être demandée en deuxième intention en cas d'échographie d'interprétation difficile ou lorsqu'il existe plus de 5 myomes. Elle permet de confirmer le diagnostic, de préciser le type de fibrome (et ses remaniements), de définir une cartographie lésionnelle très précise, d'éliminer les diagnostics différentiels, de rechercher les lésions associées et d'orienter le choix de l'option thérapeutique [14].

L'hystérocopie diagnostique est indiquée pour apprécier le retentissement intracavitaire des myomes notamment sous-muqueux, voire interstitiels [13]. Elle présente une bonne sensibilité pour le diagnostic différentiel entre polype et myome, et peut être utile pour guider le choix de l'option thérapeutique.

Ménopause

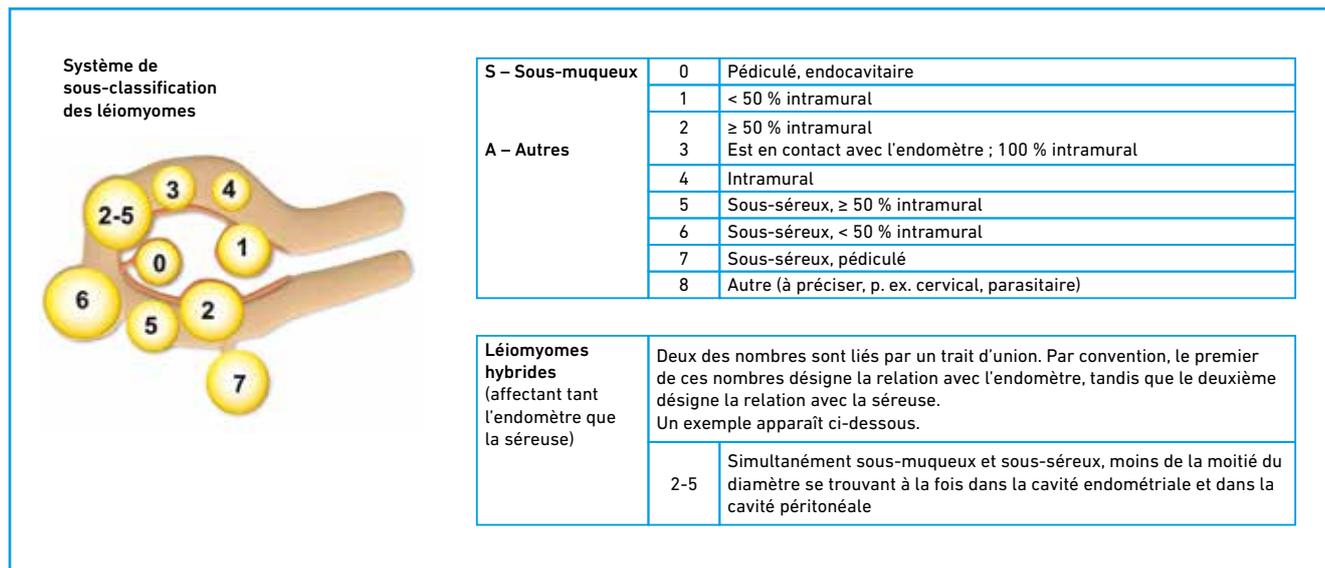


Fig. 1 : Système de classification des myomes de la FIGO de 2011 [15].

Il n'y a pas d'indication à l'hystérogographie dans le bilan diagnostique du fibrome utérin en dehors d'un contexte d'infertilité. Le scanner abdominopelvien n'est pas non plus indiqué.

Un bilan biologique (numération formule sanguine et ferritinémie) est recommandé pour évaluer le retentissement des ménométrorragies lorsqu'elles sont présentes.

Prise en charge

1. Traitement chirurgical et ses alternatives

Seuls les fibromes symptomatiques justifient une approche thérapeutique. En l'absence de tout désir de grossesse, chez les femmes ayant été informées des alternatives et des risques de l'intervention, l'**hystérectomie** est le traitement de choix (et le plus efficace) des myomes symptomatiques [13]. Le fibrome reste la première indication d'hystérectomie avec une estimation à 75 000 interventions par an en France.

Cette intervention prend tout son sens en période de pérимénopause du fait

de la diminution de la fertilité durant cette période et de l'augmentation du risque de complications obstétricales et périnatales en cas de grossesse [2, 16]. L'hystérectomie peut se pratiquer selon trois voies d'abord : vaginale, coelioscopique et par laparotomie. Lorsqu'elles sont possibles, les voies vaginale ou coelioscopique doivent être préférées à la laparotomie [13]. Par ailleurs, l'hystérectomie peut être subtotal, conservant le col, ou totale, ne le conservant pas. L'hystérectomie subtotal présente des complications réduites en laparotomie, ou identiques en coelioscopie par rapport à l'hystérectomie totale. En revanche, en présence d'antécédent ou de dysplasie cervicale actuelle, il est indiqué de réaliser une hystérectomie totale. L'hystérectomie est associée à un fort taux de satisfaction. La qualité de vie est globalement améliorée, tout comme la sexualité et l'instabilité vésicale compressive.

L'hystérectomie est toujours considérée comme le traitement de référence des fibromes utérins mais cette technique est relativement invasive (morbidité non négligeable), radicale et définitive. Une alternative pour les femmes en pérимénopause n'ayant plus de désir de

grossesse est l'**embolisation des artères utérines**, en raison de son efficacité et de sa faible morbidité. Cette technique consiste à occlure de manière sélective et irréversible les branches des artères vascularisant les fibromes, créant ainsi une ischémie tumorale définitive sans atteinte du myomètre sain, de l'endomètre ni des ovaires [14]. L'efficacité sur les ménorragies et les symptômes de compression est de 75 % à 5 à 7 ans [13]. La réduction du volume utérin à 6 mois varie entre 30 et 60 % et la réduction du volume du myome dominant varie entre 50 et 80 % à 6 mois. À noter qu'il n'est pas recommandé de traiter par embolisation un myome unique sous-muqueux intracavitaire (type 0 et 1) ou un myome unique sous-séreux pédiculé en raison du risque de complication.

La **ligature coelioscopique isolée des artères utérines** est une alternative possible mais moins efficace à long terme que l'embolisation des artères utérines [13]. Elle peut être proposée en l'absence de plateau d'imagerie interventionnelle disponible.

Malgré une nette diminution de la fertilité en pérимénopause, certaines femmes souhaitent conserver leur capa-

POINTS FORTS

- En période de pérимénopause, près d'une femme sur 2 est porteuse d'un fibrome.
- Il n'y a pas lieu de prendre en charge un fibrome asymptomatique. Sa surveillance est clinique par un examen gynécologique annuel ou échographique lorsqu'il mesure plus de 10 cm.
- Le traitement de choix des fibromes symptomatiques en période de pérимénopause est l'hystérectomie. En revanche, le traitement de première intention d'un myome sous-muqueux symptomatique est la résection hystéroscopique.
- Aucun traitement médical n'est actuellement validé pour faire disparaître les fibromes.

cité de procréation. Dans ce contexte, une **myomectomie** peut leur être proposée, en les prévenant préalablement du risque de grossesse spontanée faible, du taux de fausse couche augmenté et des risques liés à une grossesse en pérимénopause [13]. Par ailleurs, le bénéfice d'une myomectomie sur la fertilité au-delà de 40 ans n'est pas démontré.

Différentes voies d'abord sont possibles pour une myomectomie, en fonction de la localisation du fibrome. Le traitement de première intention d'un myome sous-muqueux symptomatique est la résection hystéroscopique. La patiente doit cependant être informée du risque de résection partielle et de récurrence de l'épaisseur du mur postérieur résiduel de la séreuse doit être au minimum de 5 mm pour éviter les complications. Pour les myomes interstitiels et sous-séreux de la femme en pérимénopause, la voie coelioscopique est recommandée pour la réalisation des myomectomies des myomes uniques de diamètre inférieur à 8 cm. La laparotomie est recommandée pour les myomes multiples (> 3) ou mesurant plus de 8 cm.

Les patientes qui souhaitent la réalisation d'une myomectomie en pérимénopause doivent être informées du risque faible mais possible de réintervention

(< 15 %). À voie d'abord identique, il ne semble pas y avoir de différence en termes de complications entre l'hystérectomie et la myomectomie, y compris pour la transfusion.

Une autre alternative au traitement chirurgical est la **myolyse** par thermo-coagulation, proposée en cas de fibrome interstitiel chez une patiente en période pérимénopausique n'ayant pas de désir de grossesse [14]. Pratiquée sous guidage échographique ou IRM, elle consiste à émettre un faisceau acoustique d'ultrasons, focalisé sur la couronne vasculaire périfibromateuse pour entraîner une élévation de la température locale et une destruction du fibrome, sans atteinte des autres tissus traversés. Le taux de succès est de 50 à 70 % à 2 ans mais l'efficacité est moindre qu'avec l'embolisation. Par ailleurs, seuls les myomes uniques ou doubles et antérieurs peuvent être traités par cette technique, ce qui réduit la sélection des patientes.

Enfin, en présence de myomes sous-muqueux, les **techniques de réduction endométriale** sont efficaces seules ou en association à la résection hystéroscopique du myome [13]. Il existe des techniques de première génération (résection endométriale hystéroscopique, ablation de l'endomètre par laser Nd-YAG ou

rollerball) et de deuxième génération (thermocoagulation, hydrothermablation, destruction de l'endomètre par radiofréquence ou par micro-ondes). Ces dernières présentent des durées d'intervention plus courtes et des taux de complications moins importants que celles de première génération et sont désormais les techniques recommandées. Elles sont intéressantes pour les patientes à risque anesthésique ou opératoire élevé.

2. Traitement médicamenteux

Aucun traitement médical actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes. L'objectif d'un traitement médical dans la prise en charge des myomes est de traiter les symptômes rattachés au myome ou de diminuer les saignements en préopératoire. De ce fait, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical en cas de myome asymptomatique.

Beaucoup de femmes connaissent une régression de leurs symptômes après la ménopause et il a également été observé une réduction de la taille des fibromes dans certains cas [17]. Ainsi, pour des patientes peu symptomatiques et proches de la ménopause, il pourrait être proposé en deuxième intention d'utiliser des traitements médicamenteux d'appoint dans l'attente de la ménopause et avant d'avoir recours à un traitement plus radical. Les traitements médicamenteux sont la plupart du temps utilisés sur une période courte.

En revanche, les myomes sous-muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif [13].

La prescription d'un **traitement progestatif** peut être proposée pour traiter les ménométrorragies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme. Le bénéfice du système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel sur les symptômes liés aux myomes est établi concernant la réduction des saignements

■ Ménopause

et la restauration du taux d'hémoglobine [18, 19]. Le SIU au lévonorgestrel est en revanche contre-indiqué en cas de myome sous-muqueux.

En ce qui concerne les **macroprogestatifs seuls par voie orale**, leurs indications sont historiquement larges, ce qui en faisait un traitement de référence chez la femme en période de périménopause. Ils permettent de régulariser le cycle et d'éviter les ménométrorragies fonctionnelles. Cependant, des études récentes confirment le surrisque de méningiome chez les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de nomegestrol, et mettent en évidence une augmentation importante du risque selon la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente [20]. Leur prescription doit donc être prudente et fait l'objet de recommandations précises. En l'absence d'alternative thérapeutique uniquement, ils peuvent être utilisés sur une période courte pour diminuer les ménorragies liées aux fibromes en préopératoire [21].

Les ménorragies liées aux myomes utérins sont entretenues par une fibrinolyse locale. Ainsi, l'**acide tranexamique**, qui est un anti-fibrinolytique, est efficace dans le traitement des ménorragies liées aux myomes. Il réduit les saignements de 50 % en quelques heures, en phase aiguë de ménométrorragie [22]. La dose quotidienne est de 1 à 3 g/j. L'utilisation des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) réduit également les ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique [13].

Les **analogues de la GnRH** sont administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Ils entraînent une réduction du volume des fibromes en induisant une ménopause artificielle et en diminuant l'apport sanguin aux fibromes [22]. Ces effets sont inversés à l'arrêt du traitement et les fibromes reprennent généralement leur volume initial. De ce fait, leur utilisation se fait dans le cadre préopératoire des myomes utérins, associés à une ané-

mie (H_g < 8 g/dL) ou lorsqu'une réduction de la taille du myome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire [13]. La durée du traitement préopératoire est limitée à 3 mois.

L'**acétate d'ulipristal** (médicament Esmya) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs à la progestérone (SPRM). Il a été commercialisé en France en 2013 et a démontré son efficacité pour le traitement des saignements et la diminution du volume des fibromes [23]. Dans de nombreuses études récentes, il permet de façon significative d'éviter ou de différer la chirurgie, cette efficacité étant due à l'effet d'apoptose cellulaire engendrée par son utilisation. Cependant, sur décision du laboratoire Gedeon Richter, la commercialisation du médicament Esmya a été arrêtée en France en raison d'un risque d'hépatite fulminante [24]. L'utilisation de ce traitement n'est donc plus possible actuellement.

Enfin, il est important de rappeler l'importance du traitement de l'anémie et de la carence martiale quand elles existent, par supplémentation en fer.

■ Surveillance

Après 40 ans, les myomes peuvent évoluer de manière imprévisible et une surveillance annuelle par un examen gynécologique est recommandée [13]. L'apparition de nouveaux symptômes ou leur aggravation ainsi que la persistance des symptômes après traitement non chirurgical nécessitent une réévaluation. Une exploration par imagerie est alors nécessaire, par IRM ou échographie Doppler, de même qu'une biopsie d'endomètre afin de ne pas méconnaître un sarcome utérin.

Concernant les myomes asymptomatiques de plus de 10 cm en périménopause, un suivi régulier par échographie pelvienne est conseillé afin d'évaluer leur cinétique de croissance bien que

la croissance rapide d'un fibrome ne semble pas constituer un facteur prédictif de sarcome utérin [19].

■ Conclusion

Les possibilités de prise en charge des fibromes en périménopause sont larges. Le choix de prise en charge doit être adapté à chaque patiente, en fonction de ses symptômes, de la localisation de ses fibromes et bien entendu de son souhait, en l'ayant au préalable informée des bénéfices et des risques de chaque traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRÉMOLLIÈRES F, CHABBERT-BUFFET N, PLU-BUREAU G *et al.* Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVI. *Gyn Obstet Fertil Senol*, 2021;49:305-317.
2. BROEKMANS FJ, SOULES MR, FAUSER BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocr Rev*, 2009;30:465-493.
3. HARLOW SD, GASS M, HALL JE *et al.* Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:1159-1168.
4. SANTORO N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016;25:332-339.
5. JAMIN C. La périménopause : le schéma de freinage-substitution. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens, 2002.
6. DUMONT A, BENDRIS N, DEWAILLY D *et al.* La périménopause. In *Endocrinologie en gynécologie obstétrique 2019*. Elsevier Masson, p. 291-311.
7. PARKER WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*, 2007;87:725-736.
8. Epidémiologie du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017. Santé publique France, 2022.
9. ZIMMERMANN A, BERNUIT D, GERLINGER C *et al.* Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*, 2012;12:6.

I Thérapeutique

Comment utiliser l'Androcur ?

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone est un progestatif, à la fois antigonadotrope et antiandrogénique. L'effet antiandrogénique est dose-dépendant. Après évaluation du rapport bénéfice/risque, l'acétate de cyprotérone doit être réservé au traitement de l'hirsutisme sévère, après échec des autres alternatives thérapeutiques.

Il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopecie androgénogénétique et son utilisation dans ces indications est à proscrire. Un bilan préthérapeutique est nécessaire pour vérifier l'absence de contre-indications, les plus importantes étant les antécédents d'accidents thromboemboliques, un méningiome, une grossesse et une altération de la fonction hépatique.



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

Androcur, ou acétate de cyprotérone, est un progestatif à forte activité antiandrogène. Il a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale. Chez l'homme, il est utilisé à fortes doses dans le traitement des cancers de la prostate et pour le traitement de certaines pulsions sexuelles appelées paraphilies. En 2019, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait part de nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone.

Mode d'action de l'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif, le plus puissant de la classe des 17-hydroxyprogestérones, à la fois antigonadotrope et antiandrogénique. L'effet antiandrogénique est dose-dépendant.

Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet antiandrogénique :

- son action centrale antigonadotrope : il freine la sécrétion de FSH et de LH. Prescrit seul à la dose de 50 mg/j, 20 jours par mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne. Il diminue

- ainsi les taux circulants d'androgènes ;
- son action périphérique antiandrogène : il inhibe la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur, et inhibe également la liaison du complexe dihydrotestostérone-récepteur à la protéine nucléaire de liaison des androgènes et diminue l'activité de la 5-alpha réductase.

Par ailleurs, il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse corticosurrénalienne [1, 2].

Indications

Ses indications sont les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants (*fig. 1*) [3].

Chez l'homme, il est utilisé à fortes doses dans le traitement palliatif des cancers de la prostate, mais sa place est aujourd'hui très restreinte au regard des alternatives disponibles.



Fig. 1A et B : Patiente présentant un hirsutisme sévère dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Il est proposé pour le traitement de certaines pulsions sexuelles appelées paraphilies.

Il est également utilisé chez les patients transgenres *male-to-female*.

Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Ces dernières années, l'attention a été attirée sur le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone.

Le méningiome représente 37 % des tumeurs intracrâniennes primaires et constitue le type de tumeur intracrânienne le plus fréquent à partir de 35 ans. L'exposition aux radiations ionisantes et le genre féminin (*sex ratio* 2/1) sont les principaux facteurs de risque identifiés. Son incidence augmente avec l'âge. Deux tiers des méningiomes expriment des récepteurs aux androgènes et à la progesterone.

En 2011, une étude de cohorte rétrospective a conclu à une augmentation de l'incidence des méningiomes chez les patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone : le rapport des taux d'incidence ajusté sur l'âge et le genre des patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone (ayant reçu au moins une dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [4].

Parallèlement, plusieurs publications ont fait état de la régression de méningiomes à l'arrêt du traitement par acétate de cyprotérone pris au long cours par des patientes. Ainsi Bernat *et al.* rapportent une série de 12 patients sous Androcur au long cours présentant un ou plusieurs méningiomes. À l'arrêt de l'Androcur, il était observé une diminution de volume significative des lésions cérébrales [5]. De même Botella *et al.* rapportent 2 cas de patientes sous Androcur à petites doses au long cours chez lesquelles il était observé une réduction ou une stabilisation de la taille des méningiomes à l'arrêt du traitement hormonal [6]. Plus récemment, Froelich *et al.* ont rapporté la régression d'un méningiome géant avec récupération de l'acuité visuelle après arrêt du traitement par acétate de cyprotérone [7].

L'ANSM a déclenché en juillet 2019 une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone. Les premiers résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique menée par l'Assurance Maladie et le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE, en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière, ont mis en évidence que le risque de survenue de méningiome augmente avec la dose et la durée du traitement par acétate de cyprotérone (à partir de 6 mois de traitement) [8].

Selon cette étude, plus de 400 000 femmes ont consommé en France de l'acétate de cyprotérone à forte dose entre 2006 et 2015, dont une grande partie "hors AMM". Il existait, chez ces femmes, une forte association entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone et le traitement invasif (chirurgie ou radiothérapie) d'un méningiome avec un risque multiplié par 7.

Il existait également une puissante relation dose-effet avec un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 grammes commencée entre 2007 et 2014 (soit par exemple 5 ans de traitement à 50 mg/j, 20 jours par mois) et un risque multiplié par 30 pour cette même exposition si le traitement était déjà en cours en 2006 ; le risque absolu atteignait 4 pour 1 000 femmes-années pour les femmes les plus exposées.

Le risque de méningiome diminuait nettement après l'arrêt du traitement pendant une année sur le suivi disponible.

En France, le nombre de cas de méningiomes traités attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose a été supérieur à 500 entre 2007 et 2015 [9].

En 2021, les résultats d'une large étude de cohorte danoise suivie sur 22 ans confirment également le lien entre dose cumulée d'acétate de cyprotérone et risque de survenue de méningiome [10].

Recommandations générales

Au vu de ce lien entre acétate de cyprotérone et méningiome, l'ANSM a réuni un comité d'experts indépendants composé d'endocrinologues, endocrinologues-pédiatres, gynécologues, neurochirurgiens, dermatologues et médecins généralistes afin d'établir des recommandations d'utilisation de l'acétate de cyprotérone ainsi que des mesures d'encadrement du risque de méningiome [11].

Thérapeutique

- Les prescriptions hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire.
- L'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée.
- La prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes.
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque de méningiome multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg/j sur un cycle).

Par précaution, les médicaments à base d'acétate de cyprotérone à dosages faibles (Diane 35® et génériques, Climene®) doivent être contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.

Schéma thérapeutique

L'acétate de cyprotérone est prescrit en association à l'estradiol donné soit par voie orale, soit par voie cutanée, et ce 20 jours sur 28. Le début d'un traitement correspondra au premier jour des règles. D'après les mentions légales, ce schéma n'est contraceptif qu'à partir du 3^e cycle de traitement.

L'estrogénothérapie complémentaire (estrogène type 17- β -estradiol) est importante pour améliorer le confort des patientes et obtenir des hémorragies de privation régulières. En effet, l'acétate de cyprotérone est responsable dans 60 % des cas soit d'aménorrhées, soit d'oligoménorrhées. Cet effet secondaire n'est

POINTS FORTS

- L'acétate de cyprotérone conserve une place dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral, idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques, sous réserve du respect des recommandations.
- L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopecie androgénogénétique.
- L'acétate de cyprotérone est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez la femme ménopausée.
- L'existence ou des antécédents d'accidents thromboemboliques représentent une contre-indication à l'acétate de cyprotérone.
- Le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome est avéré. Le risque est d'autant plus important que la dose totale reçue est élevée.

que fonctionnel, dû à l'atrophie endométriale provoquée par cette molécule; il est dose-dépendant. Pour que ce schéma thérapeutique soit totalement contraceptif, l'arrêt ne doit jamais excéder 8 jours, qu'il y ait des règles ou non.

Règles de prescription

Depuis le 1^{er} juillet 2019, pour toute patiente qui débute un traitement par acétate de cyprotérone et depuis le 1^{er} janvier 2020 pour toute patiente en cours de traitement, le médecin devra obligatoirement :

- Informer la patiente du risque de méningiome ET lui remettre la fiche d'information ainsi qu'une copie de l'attestation annuelle d'information qu'ils auront remplie et signée ensemble au cours de la consultation (la délivrance de ces médicaments en pharmacie sera obligatoirement soumise à la présentation de cette attestation annuelle d'information signée par le patient et cosignée par son médecin prescripteur).
- Évaluer ou réévaluer le bien-fondé de la prescription en tenant compte du rap-

port bénéfice/risque individuel, puis à nouveau chaque année.

- Pour les patientes qui débute un traitement, faire réaliser systématiquement une IRM cérébrale; pour les patientes en cours de traitement, envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée.

- Tant que le traitement est maintenu, prescrire une IRM au plus tard 5 ans après la première IRM puis tous les 2 ans si l'IRM précédente est normale.

- Chaque année, une attestation d'information devra obligatoirement être signée par la patiente et son médecin prescripteur et être remise au pharmacien pour toute délivrance de ces médicaments.

Chez les patientes ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique.

En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé. Les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou

se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien. Cette information sera relayée et précisée *via* des recommandations à établir avec la Société française de neurochirurgie.

■ En pratique

L'Androcur est un médicament efficace, proposé dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale.

Selon la Commission de la Transparence de 2012, la prescription d'Androcur dans le cas d'un syndrome des ovaires polykystiques comporte plus de bénéfices que de risques et peut avoir un effet positif sur l'hypertension artérielle, le taux de triglycérides élevé et le risque de diabète à moyen terme qu'implique le syndrome.

Les effets secondaires étant dose-dépendants, les utilisations prolongées et à forte dose sont à proscrire.

Il convient de rechercher à l'interrogatoire :

- l'absence d'antécédent thromboembolique personnel et familial et de vérifier l'absence de contre-indication aux estrogènes utilisés en association ;
- un syndrome dépressif, des troubles de la libido et des céphalées ou migraines, en informant la patiente de leur survenue possible sous traitement ;
- la présence de céphalées au cours du traitement doit faire suspecter un méningiome.

Un bilan préthérapeutique est nécessaire pour vérifier l'absence de contre-indications :

- vérifier l'absence de grossesse par dosage de β HCG plasmatique et mise en route au premier jour des règles ;
- vérifier l'absence d'altération de la fonction hépatique mais les effets secondaires hépatiques sont observés à fortes doses > 200 mg/j [12].

Un numéro vert (0 805 04 01 10) est accessible gratuitement du lundi au vendredi de 9 h à 19 h pour répondre aux questions des patientes et de leur entourage.

L'association AMAVEA (Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules) est une association pour soutenir les patientes ayant présenté un méningiome sous Androcur.

Remerciements au Dr Valérie Bernard (Service de Gynécologie, CHU de Bordeaux) pour sa relecture.

BIBLIOGRAPHIE

1. FAURE M, DRAPIER-FAURE E. Les traitements hormonaux. *Ann Dermatol Venerol*, 2003;130:142-147.
2. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology*, 1998;196:148-152.
3. HAS- Commission de transparence. Synthèse d'avis, 7 octobre 2020. Acétate de cyprotérone. Androcur 50 mg, comprimé sécable. Réévaluation.
4. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
5. BERNAT AL, OYAMA K, HAMDI S *et al.* Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case

series of 12 patients. *Acta Neurochir*, 2015;157:1741-1746.

6. BOTELLA C, COOL G, LEMAIRE JJ *et al.* Intracranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal. *Neurochirurgie*, 2015;61:339-342.
7. BERNAT AL, BONNIN S, LADIBI M *et al.* Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018;13:355-358.
8. WEILL A, CADIER B, NGUYEN P *et al.* Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Juin 2019.
9. WEILL A, NGUYEN P, LABIDI M *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*, 2021;372:n37.
10. MIKKELSEN AP, GREIBER IK, SCHELLER NM *et al.* Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022;93:222-223.
11. ANSM. Acétate de cyprotérone (Androcur) et risque de méningiome: l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs. Mise à jour 08/01/2021.
12. KIM JH, YOO BW, YANG WJ. Hepatic failure induced by cyproterone acetate: a case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2014;8:E458-461.

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

I Allaitement

Allaitement et chirurgie de réduction mammaire

RÉSUMÉ : L'allaitement maternel apporte de nombreux bénéfices pour la mère et l'enfant, et est recommandé de façon exclusive pendant 6 mois. La chirurgie de réduction mammaire est une intervention très fréquente en chirurgie plastique et concerne souvent des femmes en âge de procréer. La connaissance de l'impact de cette chirurgie sur les possibilités futures d'allaitement paraît donc essentielle afin d'informer au mieux les patientes.



C. FAURE

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

Depuis 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande la pratique d'un allaitement maternel exclusif jusqu'aux 6 mois du nouveau-né, puis la poursuite de cet allaitement en complément d'une diversification alimentaire jusqu'à 2 ans ou plus [1].

En effet, l'allaitement maternel offre de nombreux bénéfices, notamment en ce qui concerne la croissance du nourrisson grâce à une composition en nutriments adaptée à ses besoins, mais aussi en assurant une meilleure prévention contre certaines maladies, infections ou allergies, tant pour la mère que pour l'enfant.

Parallèlement à cet encouragement de l'OMS à la pratique de l'allaitement maternel, on constate que la chirurgie de réduction mammaire est une des interventions de chirurgie plastique les plus fréquemment pratiquées.

Et dans la mesure où, parmi les femmes y ayant recours, bon nombre d'entre elles se trouvent en âge de procréer, on peut alors légitimement s'interroger sur ses effets et risques sur les possibilités futures d'allaitement, qui doivent donc être sérieusement évalués.

Anatomie et physiologie de l'allaitement

1. Rappels anatomiques sur le sein et la glande mammaire [2, 3]

Le sein est composé de tissu graisseux et de glande mammaire en quantité variable selon les femmes. On estime que le tissu glandulaire peut représenter 45 à 83 % du volume du sein. La glande mammaire se développe à la puberté sous l'influence des hormones (estrogènes et progestérone). Cette dernière est divisée en lobes, eux-mêmes subdivisés en lobules, puis en acini.

Chaque acinus est composé de deux types de cellules :

- des lactocytes : cellules sécrétantes, productrices de lait ;
- des cellules myoépithéliales : cellules dotées d'une capacité de contraction pour éjecter le lait.

Des canalicules partent de chaque acinus et l'ensemble forme "l'unité terminale ductolobulaire". Ces canalicules se rejoignent pour former un galactophore secondaire au sein d'un lobule. Enfin, ces galactophores secondaires confluent à leur tour pour former un galactophore principal au sein d'un lobe. Il existe en

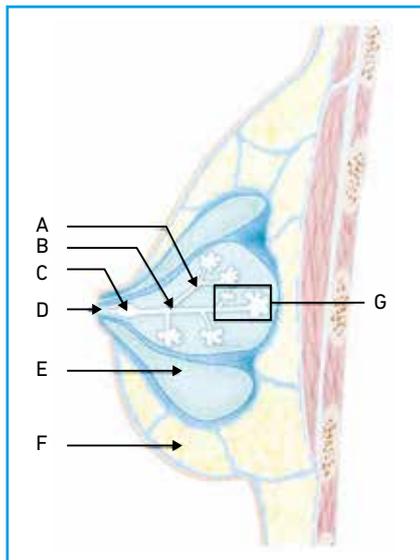


Fig. 1 : Architecture du sein normale. **A :** galactophore secondaire; **B :** galactophore principal; **C :** sinus lactifère; **D :** pore; **E :** lobe; **F :** tissu graisseux; **G :** unité terminale ductolobulaire.

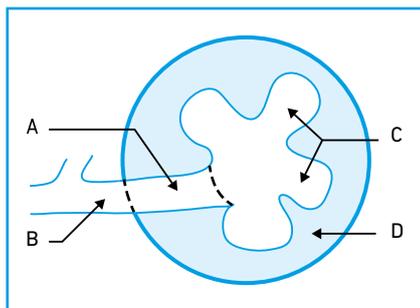


Fig. 2 : Unité terminale ductolobulaire. **A :** canalicule intralobulaire; **B :** canalicule extralobulaire; **C :** canalicules terminaux ou acini; **D :** tissu conjonctif.

général une dizaine de galactophores principaux (4 à 18) qui s'abouchent au niveau du mamelon par un pore (**fig. 1 et 2**).

Contrairement aux anciennes croyances, des recherches plus récentes ont montré qu'il n'existait pas de sinus lactifères, censés représenter des "réservoirs" de lait.

2. Physiologie de la lactation [3, 4]

La production de lait est soumise à deux mécanismes de contrôle : un mécanisme central dit endocrine et un local dit auto-crine.

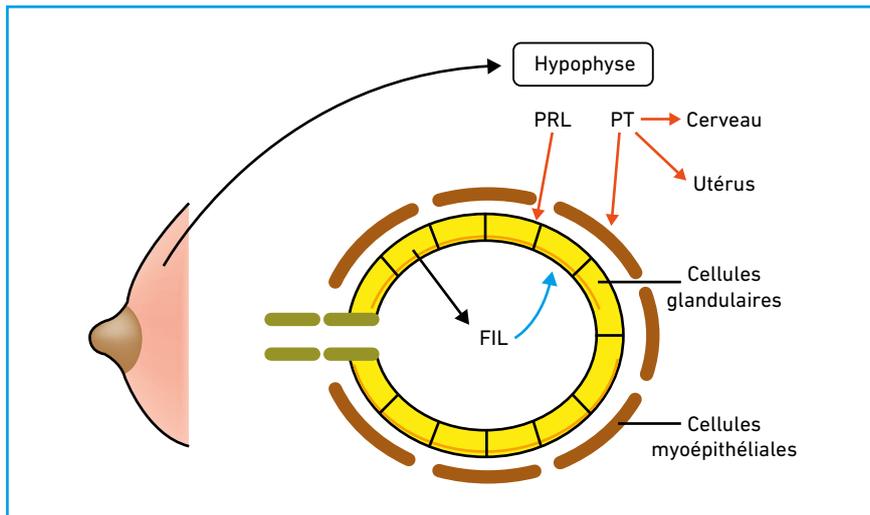


Fig. 3 : Boucle réflexe de lactation. PRL : prolactine; PT : oxytocine; FIL : facteur inhibiteur de la lactation.

>>> Contrôle endocrine central

La succion du mamelon par le nouveau-né stimule la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), qui elle-même entraîne une boucle réflexe au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire dans le cerveau (**fig. 3**). Cette dernière permet alors la production de prolactine, hormone qui agit sur les lactocytes, ainsi que la sécrétion de lait dans les acini. S'y ajoute également une production d'ocytocine : cette hormone agit d'une part sur les cellules myoépithéliales, en provoquant leur contraction, et d'autre part sur les canaux galactophoriques qui

se dilatent et se raccourcissent, entraînant par conséquent l'éjection du lait *via* les canalicules et les galactophores.

>>> Contrôle autocrine local

Ce mécanisme de contrôle se produit au niveau des lactocytes. Au fur et à mesure que les lactocytes sécrètent du lait et se remplissent, les cellules membranaires situées en périphérie se distendent, avec pour effet une diminution de la production de lait. À l'inverse, lorsqu'un lactocyte est vide, ces mêmes cellules membranaires le perçoivent, permettant une augmentation de la sécrétion lactée.

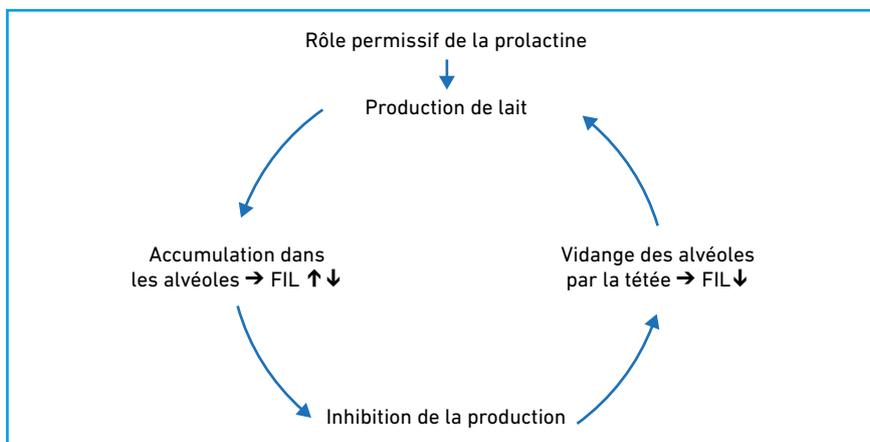


Fig. 4 : Rôle du facteur inhibiteur de la lactation (FIL).

Allaitement

Par ailleurs, il existe aussi dans le lait une petite protéine appelée FIL (*feedback inhibitor of lactation*) qui freine la synthèse du lait. Plus les canaux sont remplis de lait, plus la FIL est présente et plus la production de lait est inhibée (**fig. 4**).

3. Conditions pour une lactation efficace

Pour que la lactation fonctionne sans encombre, plusieurs éléments physiologiques apparaissent donc indispensables :

- une glande mammaire fonctionnelle comportant suffisamment de tissu glandulaire et de galactophores ;
- un système hormonal avec une boucle réflexe fonctionnelle ;
- une succion et donc une stimulation de la PAM efficace.

Cependant, la moindre perturbation de l'un de ces éléments peut suffire à déséquilibrer le système et entraver la lactation. Or, la chirurgie mammaire – en particulier les réductions mammaires – présente un risque car elle est susceptible d'agir sur le premier point. À noter que de nombreux éléments extérieurs influent aussi sur la lactation (stress, environnement socio-économique, tabac, alcool, alimentation...).

4. Épidémiologie [4]

En France, en 2013, le taux d'allaitement dans la population générale était de 66 % à la naissance et de 18 % à 6 mois.

Rappels sur la chirurgie de réduction mammaire

1. Indications et objectifs [5]

L'hypertrophie mammaire correspond à une augmentation du volume du sein, qui s'accompagne d'un certain degré de ptôse. Considérant qu'un sein normal se situe environ entre 200 et 350 cm³, la chirurgie de réduction mammaire peut donc en théorie être indiquée dès lors

que le volume de la poitrine dépasse le volume considéré comme normal. En pratique, cela dépend surtout de la gêne ressentie dans la vie quotidienne. En effet, pour un même volume, deux patientes auront des perceptions différentes et ne ressentiront pas la même gêne ou le même degré de gêne, qui dépend de divers facteurs tels que le mode de vie (sédentarité ou non), la profession exercée, la culture, le caractère, etc.

La réduction mammaire a donc pour objectif de diminuer la taille du sein tout en conservant une vascularisation suffisante pour la PAM et la glande restante.

2. Techniques chirurgicales [5, 6]

Il existe de très nombreuses techniques de réduction mammaire qui ont évolué au fil du temps, dont une liste exhaustive serait difficile à établir ici et surtout sans grand intérêt. Quelle que soit la technique employée, l'essentiel est le but commun recherché par toutes ces techniques, à savoir la conservation d'un pédicule vasculaire suffisant pour assurer la viabilité de l'aréole.

La vascularisation du sein provient de 4 pédicules vasculaires principaux :

- latérothoracique ;
- acromiothoracique ;
- perforantes du pédicule thoracique interne ;
- perforantes des pédicules intercostaux.

À cela s'ajoute également une vascularisation de l'aréole par les plexus dermiques et sous-dermiques.

Lors de la chirurgie, plusieurs types de pédicules peuvent être réalisés pour assurer une vascularisation de la PAM : pédicule glandulaire, c'est-à-dire provenant uniquement du réseau profond, pédicule dermique pur – rarement utilisé – et pédicule dermoglandulaire combinant les deux précédents. À l'heure actuelle, les techniques les plus fréquentes sont les réductions mammaires avec pédicule dermoglandulaire qui permettent d'obtenir une plus grande fiabilité sur la vascularisation puisque l'on conserve à la fois les plexus dermiques et sous-dermiques et la vascularisation par la glande. Et parmi ces techniques à pédicules dermoglandulaires, les plus fréquemment utilisées sont les pédicules supérieurs (technique de Weiner ; **fig. 5**) et supéro-internes (**fig. 6**). L'aréole reste attachée à la peau et à une partie de la glande. Le

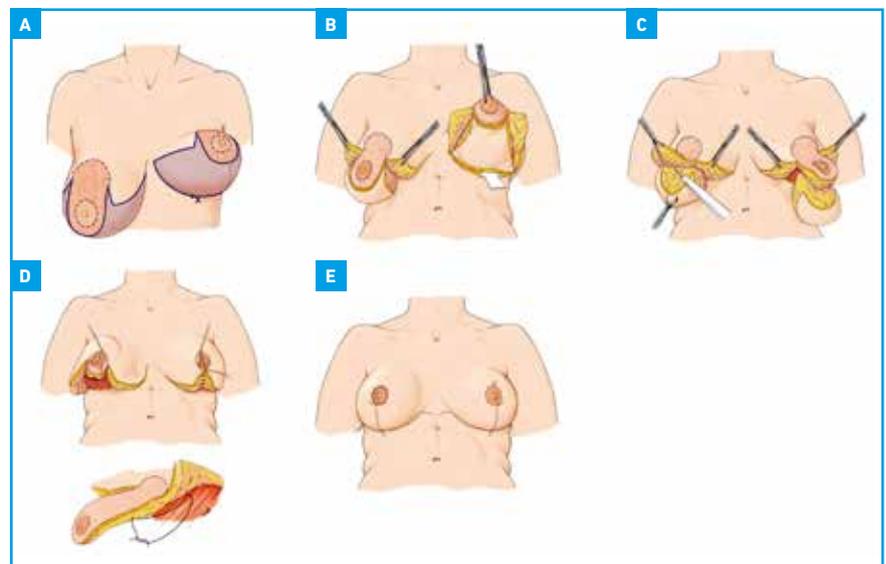


Fig. 5: Technique de Weiner, pédicule supérieur.

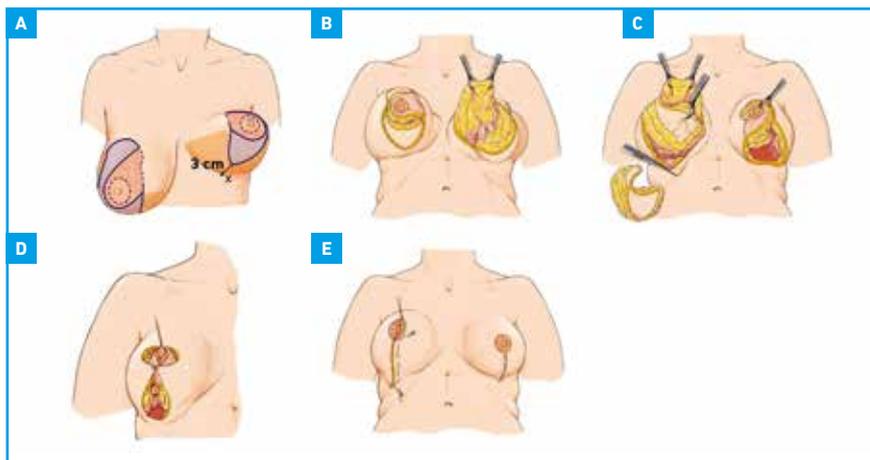


Fig. 6 : Technique du pédicule supéro-interne.

reste de la glande est décollé du muscle pectoral et réséqué. L'aréole est ensuite replacée en bonne position et la peau refermée. La résection glandulaire entraîne donc de façon inévitable une partie des lobes glandulaires contenant les acini et les canaux galactophoriques. À noter qu'il existe de nombreux autres pédicules : inférieur, double pédicule vertical, double pédicule horizontal, postérieur...

La chirurgie pratiquée produit une cicatrice dite en "ancre marine" comprenant en réalité trois cicatrices : péri-aréolaire, verticale et sous-mammaire (variantes possibles).

3. Complications [6]

Comme toutes les chirurgies, la plastie mammaire de réduction présente des risques et des complications possibles.

Il existe d'une part des risques généraux, inhérents à toute chirurgie : risques liés à l'anesthésie générale, hématome, infection, désunion cicatricielle, troubles de la cicatrisation. D'autre part, des risques plus spécifiques liés à la réduction mammaire peuvent être encourus : modification de la sensibilité de l'aréole, modification de sa couleur, souffrance/nécrose partielle ou totale de l'aréole, impact possible sur l'allaitement.

■ État de la littérature sur le sujet

1. Méthode

Après une recherche sur la base de données scientifique PubMed à partir des mots clés "breast reduction", "mammaplasty", "mammaplasty" ou "breast-feeding", 19 articles ont été sélectionnés. Après lecture des résumés, 15 ont été retenus, les autres ne correspondant pas au thème étudié. L'étude complète des 15 articles a alors abouti à la sélection de seulement 11 d'entre eux, 4 étant finalement exclus car jugés non pertinents dans le contexte de l'étude. Le **tableau I**

Article	Type de pédicule	Nombre de patientes	Critères étudiés	Taux de succès (selon les critères propres à chaque article)
Marshall, 1994 [7]	Inférieur, Strombeck, McKissock	30	Tout type d'allaitement	73 %
Brzozowski, 2000 [8]	Inférieur	78	Allaitement ≥ 2 semaines (exclusif ou non)	29,5 %
Zambacos, 2001 [9]	Inférieur	18	Tout type d'allaitement	72 %
Souto, 2003 [10]	Non précisé	49	Durée d'allaitement exclusif	21 % à 1 mois 4 % à 4 mois
Hefter, 2003 [11]	Latéral	13	Allaitement exclusif ≥ 8 semaines	54 %
Cruz-Korchin, 2004 [12]	Médial	58	Allaitement ≥ 2 semaines (exclusif ou non)	65 %
Kakagia, 2005 [13]	Supérieur, inférieur, horizontal bipédiculé	97	Allaitement exclusif ≥ 3 semaines	53,6 %
Cherchel, 2006 [14]	Supérieur	18	Allaitement ≥ 2 semaines (exclusif ou non)	44 %
Cruz, 2007 [15]	Supérieur, inférieur, médial	164	Allaitement ≥ 2 semaines (exclusif ou non)	40 %
Chiummariello, 2008 [16]	Supérieur, inférieur, médial, latéral	105	Allaitement exclusif ≥ 3 semaines	52 %
Sinno, 2013 [17]	Postérieur (Moufarrège)	146	Allaitement exclusif	54,8 %

Tableau I.

I Allaitement

présente les principales caractéristiques des articles sélectionnés.

L'observation des données du tableau permet de déduire que la définition de la réussite de l'allaitement diffère selon chaque article, tout comme la durée pour laquelle on considère qu'un allaitement est réussi, qui varie selon les articles de 2 à 8 semaines. De la même façon, certains auteurs ont pris en compte pour la définition du succès tout type d'allaitement, alors que d'autres ont choisi de considérer uniquement les allaitements exclusifs. D'après toutes ces études, le taux d'allaitement chez les femmes ayant subi une réduction mammaire varie ainsi entre 21 et 73 %, selon les critères propres à chaque article.

2. Études avec groupe contrôlé

Sur les 11 articles sélectionnés, seulement 3 ont inclus un groupe contrôlé afin de comparer leurs résultats. Sur ces 3 articles, 2 ont inclus un groupe contrôlé composé de femmes présentant une hypertrophie mammaire non opérée, le troisième ayant inclus un groupe contrôlé sélectionné dans la population générale.

>>> Le premier article a effectué une comparaison entre des femmes ayant subi une réduction mammaire par pédicule inférieur et des femmes présentant une hypertrophie non opérée. Les auteurs n'ont alors pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes au niveau du taux de succès de l'allaitement [12].

>>> Le deuxième article a comparé comme le premier des femmes ayant subi une réduction mammaire par pédicule inférieur, supérieur ou médial aux femmes présentant une hypertrophie non opérée. Il n'est pas ressorti de différence significative sur le taux de succès entre les femmes non opérées et les femmes ayant subi une réduction mammaire, que ce soit par un pédicule supérieur, inférieur ou médial [15].

POINTS FORTS

- Les facteurs essentiels pour un allaitement réussi :
 - une glande mammaire fonctionnelle ;
 - l'absence de perturbation hormonale ;
 - une stimulation du mamelon suffisante par le nouveau-né.
- De nombreux facteurs extérieurs influençant l'allaitement sont à prendre en compte.
- L'enjeu principal de la réduction mammaire est de conserver une vascularisation de l'aréole.
- Les résultats des études sont en faveur d'un allaitement possible après réduction mammaire.

>>> Enfin, l'étude de Souto a comparé un groupe de femmes ayant subi une réduction mammaire (indépendamment du pédicule utilisé) avec un groupe de femmes constitué dans la population générale. Cet article, qui portait sur la durée d'allaitement exclusif, a ainsi montré que les femmes opérées allaitaient moins longtemps que les autres, avec un taux d'allaitement pour ces dernières de 21 % à 1 mois et 4 % à 4 mois, contre 70 % à 1 mois et 22 % à 4 mois dans le groupe contrôlé. Il a également mis en évidence une différence significative du taux d'arrêt pour insuffisance de lait, avec un taux plus élevé dans le groupe des femmes opérées [10].

3. Allaitement selon le pédicule

Seulement 2 articles se sont basés sur les possibilités d'allaitement selon différents pédicules.

>>> L'étude de Kakagia a comparé trois techniques chirurgicales : pédicule supérieur, inférieur et bipédicule horizontal. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le taux d'échec d'allaitement selon les 3 pédicules. Il n'a pas non plus été montré de différence dans la durée d'allaitement [13].

>>> L'étude de Chiummariello a comparé 4 pédicules : supérieur, inférieur,

médial et latéral. Il n'a pas été noté de différence significative dans les causes d'échec de l'allaitement entre les différents pédicules, en sachant que la cause principale d'échec dans les 4 groupes était l'insuffisance de lait [16].

4. Allaitement exclusif ou non

Deux études de 2003 [12] et 2007 [15] n'ont pas montré de différence significative du taux d'allaitement exclusif entre les femmes opérées et les femmes présentant une hypertrophie mammaire non opérée.

5. Autres critères

Si certains de ces articles évoquent également de possibles différences selon la sensibilité postopératoire de l'aréole ou le poids de résection, ces paramètres, n'étant pas le sujet principal des études, sont simplement évoqués et sont *a priori* insuffisants pour permettre d'en tirer des conclusions fiables.

Conclusion

Les taux d'allaitement mentionnés dans les différentes études apparaissent relativement similaires selon les articles et, de surcroît, en cohérence avec le taux d'allaitement dans la population

générale (pour rappel, ce taux étant de 66 % à la naissance en France en 2013). Cependant, ces études étant majoritairement descriptives et menées de façon rétrospective, leurs résultats sont donc à interpréter avec prudence.

De plus, il faut souligner que de très nombreux facteurs peuvent influencer sur la lactation (maladie générale, troubles hormonaux, prise de médicaments, tabac, alcool, stress, environnement psycho-social...) et sont rarement pris en compte dans les analyses. C'est pourquoi, afin d'augmenter la fiabilité des résultats enregistrés, des études complémentaires et plus approfondies semblent donc nécessaires, même si la littérature à l'heure actuelle est encourageante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant. Genève; 2003.
2. TROJANI M, MAC GROGAN G. Anatomie pathologique du sein. *EMC-Gynécologie*, 1998;1-0 [Article 810-B-10].
3. GREMMO-FÉGER G. Anatomie et physiologie de la lactation humaine. *La Lettre du Gynécologue*, 2015;399.
4. RAIMOND E, LELOUX N, GABRIEL R. Allaitement maternel. *EMC-Obstétrique*, 2021;1-11 [Article 5-108-M-20].
5. BRUANT-RODIER C, BODIN F, DISSAUX C. Plasties mammaires pour hypertrophie et ptôse (I) - Principes généraux. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, 2018;13:1-16 [Article 45-661].
6. BRUANT-RODIER C, BODIN F, DISSAUX C. Plasties mammaires pour hypertrophie et ptôse (II) - Techniques. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, 2018;13:1-22 [Article 45-662].
7. MARSHALL DR, CALLAN PP, NICHOLSON W. Breastfeeding after reduction mammoplasty. *Br J Plast Surg*, 1994;47:167-169.
8. BRZOWOWSKI D, HURST LN. Breast-feeding after inferior pedicle reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 2000; 105:5.
9. ZAMBACOS GJ, MANDREKAS ZD. Breast-feeding after inferior pedicle reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 2001;107:294-295.
10. SOUTO GC, GIUGLIANI ERJ, GIUGLIANI C *et al.* The impact of breast reduction surgery on breastfeeding performance. *J Hum Lact*, 2003;19:43-49.
11. HEFTER W, LINDHOLM P, ELVENES OP. Lactation and breast-feeding ability following lateral pedicle mammoplasty. *Br J Plast Surg*, 2003;56:746-751.
12. CRUZ-KORCHIN N, KORCHIN L. Breast-feeding after vertical mammoplasty with medial pedicle. *Plast Reconstr Surg*, 2004;114:890-894.
13. KAKAGIA D, TRIPSIANNIS G, TSOUTSOS D. Breastfeeding after reduction mammoplasty: a comparison of 3 techniques. *Ann Plast Surg*, 2005;55:343-345.
14. CHERCHEL A, AZZAM C, DE MEY A. Breast-feeding after vertical reduction mammoplasty using a superior pedicle. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007;60:465-470.
15. CRUZ NI, KORCHIN L. Lactational performance after breast reduction with different pedicles. *Plast Reconstr Surg*, 2007;120:35-40.
16. CHIUMMARIELLO S, CIGNA E, BUCCHERI EM *et al.* Breastfeeding after reduction mammoplasty using different techniques. *Aesthetic Plast Surg*, 2008;32:294-297.
17. SINNO H, BOTROS E, MOUFARREGE R. The effects of Moufarrege total posterior pedicle reduction mammoplasty on breastfeeding: a review of 931 cases. *Aesthet Surg J*, 2013;33:1002-1007.

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

La contraception en schéma continu

Leeloo® Continu Gé

Lévonorgestrel 100 µg/Ethinylestradiol 20 µg



21
Comprimés
actifs

100 µg LNG / 20 µg EE

Comprimés
placebos



CONTRACEPTION ORALE

La décision de prescrire Leeloo® Continu doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Leeloo® Continu en comparaison aux autres Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation de tout Contraceptif Hormonal Combiné (CHC) augmente le risque thrombo-embolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP Leeloo® Continu). Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 100 350, en écrivant à infomed.fr@theramex.com, ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Liste I. Remb. Séc. Soc. : 65% - Agréé aux Collectivités.

Cette spécialité est un générique de FEMOSIA® 100 µg/20 µg comprimés enrobés (spécialité non commercialisée en France).

Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

