

Réflexions

en Gynécologie-Obstétrique

7

Tome 2
avril
2009

Thérapeutique

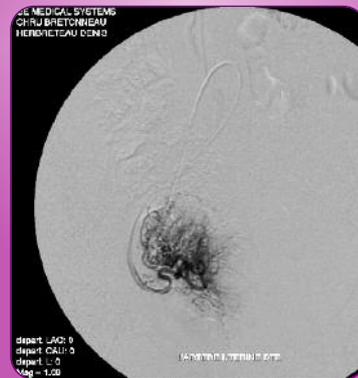
Le point sur les
anti-aromatases
dans le cancer du sein

Fiche pratique

Savoir prescrire
les lubrifiants

Dossier

Préserver l'utérus : pour qui ? Pourquoi ?



Coordination scientifique :
Jean-Luc Brun - Olivier Graesslin

ISSN : 1964-9444

4
Crédits
FMC
par an

La notion de fréquence parfois abusive des hystérectomies en chirurgie gynécologique et de son retentissement néfaste sur le plan psychosexuel impose de réfléchir à leurs indications.

L'utérus a une place très symbolique dans le psychisme de la femme. Organe reproducteur, il est aussi le symbole de la maternité et de la féminité. Son exérèse, quelque soit l'indication qui y a conduit, peut être mal vécue, en particulier parce qu'à la peur de l'intervention, des douleurs ou des complications viennent s'ajouter l'angoisse de la perte de la féminité, de la modification de l'image corporelle et de la croyance que l'hystérectomie est associée à la ménopause, synonyme de vieillissement.

Préserver l'utérus : pour qui ? Pourquoi ?

Dans notre société, l'âge des femmes à la première grossesse ne cesse d'augmenter, du fait de leur souhait d'effectuer des études, de s'installer dans la vie professionnelle... Le gynécologue est ainsi de plus en plus souvent confronté à des pathologies chez des femmes n'ayant pas encore accompli de projet de maternité.

Si l'ablation de l'utérus est devenue plus facile sur le plan chirurgical et les suites plus simples parce que les techniques « mini-invasives » ont progressivement remplacé l'hystérectomie abdominale, cela ne doit pas dispenser d'une solide réflexion sur la nécessité ou non de retirer cet organe au cours du traitement d'une pathologie gynécologique.

Dans le traitement de la pathologie bénigne, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi ces dernières décennies, permettant souvent à des alternatives médicales ou chirurgicales conservatrices d'approcher les résultats obtenus par la classique hystérectomie réalisée par voie coelioscopique, vaginale ou abdominale.

Le registre de la pathologie tumorale est sans doute le plus sensible car la conservation « à tout prix » de l'utérus ne doit pas exposer la patiente à une perte de chance par rapport à une technique radicale. La patiente doit être informée des avantages et inconvénients des différentes options. Les décisions doivent être prises dans des réunions de concertation pluridisciplinaire au sein de centres compétents. Dans certaines situations de traitement conservateur envisagé dans le cadre d'une pathologie tumorale maligne de stade précoce, l'hystérectomie sera proposée dès lors que le projet de grossesse aura abouti.

Ainsi, l'arsenal thérapeutique s'enrichissant, il est légitime de s'interroger sur la nécessité de l'hystérectomie pour traiter une pathologie pelvienne au sens large et sur le recours possible à des techniques alternatives permettant la conservation utérine, celles-ci doivent offrir dans la mesure du possible, le même taux d'efficacité et ne pas faire prendre de risque aux patientes. Les situations cliniques sont très différentes, mais il importe d'**associer efficacité et innocuité** en proposant au cas par cas la solution la plus adaptée tout en restant compatible avec les souhaits de la patiente en particulier concernant le désir ultérieur de grossesse. Cela suppose de parfaitement connaître la pathologie, son histoire naturelle, les indications et techniques chirurgicales possibles ainsi que leurs alternatives qu'elles soient médicales ou chirurgicales. Cela suppose également d'**informer clairement la patiente**, en particulier sur les conséquences anatomiques et physiologiques véritables (loin des fantasmes) de l'hystérectomie et d'éviter de précipiter l'intervention pour **laisser un temps de réflexion suffisant**. Le respect de ces différentes étapes permettra, sans aucun doute, l'acceptation de l'hystérectomie quand celle-ci s'impose.

Puisse ce dossier donner des éléments de réflexion et des réponses claires sur ce sujet.

Auto-évaluation

PRÉSERVER L'UTÉRUS : POUR QUI ? POURQUOI ?

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

1 Peut-on proposer la technique d'endométréctomie à une patiente qui présente des hémorragies idiopathiques et ayant encore un désir de grossesse ?

Oui ou Non

2 Le traitement par oestroprogestatifs 21 jours sur 28 est-il aussi efficace pour la réduction des hémorragies fonctionnelles que les progestatifs (SDIU au levonorgestrel ou progestatifs de synthèse) ?

Oui ou Non

3 L'embolisation des artères utérines est le traitement conservateur de choix des myomes de plus de 5 cm de la femme de plus de 40 ans.

Oui ou Non

4 Le traitement conservateur de l'adénomyose repose sur la chirurgie.

Oui ou Non

5 Pour un cancer du col utérin malpighien de stade Ib1 de 15 mm de diamètre, le taux de rechute observé après trachélectomie élargie est environ de :

- A. 0%
- B. 2 à 3 %
- C. 7 à 10 %
- D. 15 à 20 %
- E. > à 25 %

6 En cas de tumeur ovarienne border-line de stade Ic en raison d'une cytologie péritonéale positive :

- A. Un traitement conservateur utérin est contre-indiqué.
- B. Un traitement conservateur de la fertilité peut-être proposé s'il est associé à une chimiothérapie adjuvante.
- C. Au minimum, une annexectomie bilatérale doit être réalisée.
- D. Une stadification complète est à réaliser avant un traitement conservateur de la fertilité.
- E. Une autogreffe ovarienne peut-être réalisée après chimiothérapie intrapéritonéale.

Réponses :

- 1** Non, risque de complications obstétricales telles que rupture prématurée des membranes, retard de croissance intra utérin, placenta accreta, rupture utérine.
- 2** Non, le SDIU au levonorgestrel permet une réduction de 71 à 96% des hémorragies fonctionnelles, les progestatifs de synthèse entraînent une réduction de 83%, alors que les oestroprogestatifs n'entraînent une réduction des hémorragies fonctionnelles que dans la moitié des cas.
- 3** Oui : 85% de bon résultats pour une agressivité faible (48h d'hospitalisation et moins de 1% de complications).
- 4** Non. Il est médicamenteux par progestatif (SIU au levonorgestrel) ou par analogues de la LHRH.
- 5** Réponse : B
- 6** Réponse : D

RÉDACTEURS EN CHEF

Conseiller Spécial de la Rédaction :
Pr Emile Daraï (Paris)

Dr Catherine Azoulay (Paris)
Pr Roman Rouzier (Paris)

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr Hélène BORNE, (Paris)
Dr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)
Dr Marianne BUHLER, (Paris)
Dr Sophie CAMATTE, (Toulon)
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)
Dr Olivier GRAESSLIN, (Reims)
Pr Jean-Marie JOUANNIC, (Paris)
Dr Pierre KHALIFA, (Paris)
Dr Olivier PARANT, (Toulouse)
Pr Christophe PONCELET, (Bondy)
Dr Catherine UZAN, (Villejuif)
Dr Marie VELUIRE, (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Jean-Marie ANTOINE (Paris)
Dr Yves ARDAENS (Lille)
Dr Marc BAZOT (Paris)
Dr Joëlle BELAISCH-ALLART (Sèvres)
Pr Jean-Louis BENIFLA (Paris)
Pr Philippe BOUCHARD (Paris)
Pr Michel CANIS (Clermont-Ferrand)
Dr Damienne CASTAIGNE (Villejuif)
Dr Marie CHEVRET-MEASSON (Lyon)
Pr Bernard CORTET (Lille)
Pr Michel COSSON (Lille)
Pr Pierre COSTA (Nîmes)
Pr Dominique DALLAY (Bordeaux)
Dr Bernard FLIPO (Nice)
Dr Marc GANEM (Paris)
Pr Ulysse GASPARD (Liège)
Pr Anne GOMPEL (Paris)
Pr Jean LEVEGUE (Rennes)
Pr Pierre MARES (Nîmes)
Pr Dominique MAHIEU-CAPUTO (Paris)
Pr Philippe MERVIEL (Amiens)
Dr Sylvain MIMOUN (Paris)
Pr Bernard-Jean PANIEL (Créteil)
Pr Christian QUEREUX (Reims)
Pr Didier RIETHMULLER (Besançon)
Pr René-Charles RUDIGOZ (Lyon)
Pr Robert SAURA (Bordeaux)
Dr Jean-Yves SEROR (Paris)
Pr Marc SPIELMANN (Villejuif)
Pr Charles SULTAN (Montpellier)
Pr Arnaud WATTIEZ (Strasbourg)

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY
Abonnements : Louise ASCOLI
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS - Obernay
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

31 Edito : Préserver l'utérus : pour qui ? Pourquoi ? — Olivier Graesslin, Jean-Luc Brun

DOSSIER

PRÉSERVER L'UTÉRUS : POUR QUI ? POURQUOI ?

- 34 Préserver l'utérus en cas d'hémorragie
idiopathique ————— C. Coulon, J.P. Lucot, P. Collinet, M. Cosson, D. Vinatier
- 38 Préserver l'utérus en cas de myomes
et d'adénomyose ————— Henri Marret, Jean Luc Brun
- 43 Préserver l'utérus en cas de cancer gynécologique ————— Patrice Mathevet

FICHE PRATIQUE

- 49 Savoir prescrire les lubrifiants ————— Marie Veluire

THÉRAPEUTIQUE

- 51 Le point sur les anti-aromatases
dans le cancer du sein ————— Bernard Flipo, Cécile Muzelle

38,55 ABONNEMENT

47,50,55 AGENDA

COMITÉ DE LECTURE

Dr Aubert AGOSTINI (Marseille)	Pr Serge DOUVIER (Dijon)	Pr Franck PERROTIN (Tours)
Dr Katty ARDAENS (Seclin)	Dr Gilles DUBERNARD (Lyon)	Dr Jean Yves PONS (St Maur)
Dr Catherine AZOULAY (Paris)	Dr Raffaèle FAUVET (Amiens)	Dr Catherine RONGIERES (Strasbourg)
Pr Florence BRETTELLE (Marseille)	Dr Patrick FENICHEL (Nice)	Pr Roman ROUZIER (Paris)
Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Paris)	Dr Juliette GUIBERT (Poissy)	Dr Marie Victoire SENAT (Clamart)
Dr Pierre COLLINET (Lille)	Dr Gilles KAYEM (Créteil)	Dr Pascale THIS (Versailles, Paris)
Dr Marie-Antoinette de CRÉCY (Ste Geneviève des Bois)	Dr Michèle LACHOWSKY (Paris)	Pr Philippe TOURAINE (Paris)
Pr Emile DARAÏ (Paris)	Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE (Paris)	Dr Vassili TSATSARIS (Paris)
	Dr Brigitte LETOMBE (Lille)	Pr Laurent ZELEK (Bobigny)

RÉFÉRENCES de l'article "Préserver l'utérus en cas d'hémorragie idiopathique"

1. Lethaby, A.E., I. Cooke, and M. Rees, Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD002126.
2. Stewart, A., et al., The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Bjog*, 2001. 108(1): p. 74-86.
3. Fraser, I.S. and G. McCarron, Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991. 31(1): p. 66-70.
4. Irvine, G.A., et al., Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(6): p. 592-8.
5. Lethaby, A., G. Irvine, and I. Cameron, Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD001016.
6. Coulter, A., et al., Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11(3): p. 456-71.
7. Preston, J.T., et al., Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(5): p. 401-6.
8. Lethaby, A., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD000400.
9. Hare, A.A. and K.S. Olah, Pregnancy following endometrial ablation: a review article. *J Obstet Gynaecol*, 2005. 25(2): p. 108-14.
10. Laberge, P.Y., Serious and deadly complications from pregnancy after endometrial ablation: two case reports and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008. 37(6): p. 609-13.
11. Lo, J.S. and A. Pickersgill, Pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006. 13(2): p. 88-91.
12. Donnadieu, A.C. and H. Fernandez, The role of Essure sterilization performed simultaneously with endometrial ablation. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. 20(4): p. 359-63.
13. Cooper, K.G., et al., A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104(12): p. 1360-6.
14. Clegg, J.P., J.F. Guest, and R. Hurskainen, Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(7): p. 1637-48.
15. O'Connor, H. and A. Magos, Endometrial resection for the treatment of menorrhagia. *N Engl J Med*, 1996. 335(3): p. 151-6.
16. Overton, C., J. Hargreaves, and M. Maresh, A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. Minimally Invasive Surgical Techniques--Laser, EndoThermal or Endorescetion. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104(12): p. 1351-9.
17. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(4): p. 360-6.
18. Cooper, K.G., et al., Five-year follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Bjog*, 2001. 108(12): p. 1222-8.
19. Crosignani, P.G., et al., Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(1): p. 95-101.
20. Dickersin, K., et al., Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(6): p. 1279-89.
21. Dwyer, N., J. Hutton, and G.M. Stirrat, Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993. 100(3): p. 237-43.
22. Gannon, M.J., et al., A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *Bmj*, 1991. 303(6814): p. 1362-4.
23. O'Connor, H., et al., Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet*, 1997. 349(9056): p. 897-901.
24. Pinion, S.B., et al., Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Bmj*, 1994. 309(6960): p. 979-83.
25. Lethaby, A., M. Hickey, and R. Garry, Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD001501.
26. Brun, J.L., et al., Cavaterm thermal balloon endometrial ablation versus hysteroscopic endometrial resection to treat menorrhagia: the French, multicenter, randomized study. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006. 13(5): p. 424-30.
27. Goldrath, M.H., Evaluation of HydroThermAblator and rollerball endometrial ablation for menorrhagia 3 Years after treatment. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003. 10(4): p. 505-11.
28. Sowter, M.C., A. Lethaby, and A.A. Singla, Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(3): p. CD001124.

Préserver l'utérus en cas d'hémorragie idiopathique

C. COULON⁽¹⁾, J.P. LUCOT, P. COLLINET,
M. COSSON, D. VINATIER

1 : Hôpital Jeanne de Flandre-Pôle de gynécologie-
CHU de Lille

résumé

Le traitement des ménométrorragies idiopathiques doit être adapté au désir de la patiente de maintenir ou non une possibilité de procréation. Les traitements médicaux, qui constituent le traitement de première ligne, sont représentés par le système intra utérin au levonorgestrel, l'acide tranexamique, les contraceptifs oestroprogestatifs, les progestatifs oraux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas de recours à un traitement chirurgical conservateur, seul le curetage est compatible avec un désir de grossesse ultérieur. L'endométréctomie, pour laquelle il existe des techniques de première et de deuxième génération, sont réservées aux patientes n'ayant plus de projet de procréation, avec une préférence pour les techniques de deuxième génération.

mots-clés

Ménométrorragies idiopathiques,
Hémorragie utérine fonctionnelle,
Traitement médical,
Traitement chirurgical,
Endométréctomie

Abstract :

Dysfunctional uterine bleeding treatment should be considered with the patient parity and the future childbearing. The first line treatment is pharmaceutical agents, levonorgestrel intrauterine device, tranexamic acid, estroprogestative pills, oral progestins and non-steroidal anti-inflammatory drugs. If surgery is needed, the curettage is the only surgical conservative treatment which allows pregnancy. Endometrial destruction techniques, represented by first and second generation devices, should be only discussed with patients who desire non pregnancy.

Key words

Idiopathic menorrhagia,
Dysfunctional uterine bleeding,
Medical treatment,
Surgical treatment,
Endometrial ablation.



Introduction

Les hémorragies génitales sont fréquentes chez la femme. Elles sont idiopathiques ou fonctionnelles quand une cause organique a été auparavant éliminée. Il convient donc avant toute action thérapeutique de s'assurer de l'intégrité utérine en réalisant au minimum un contrôle histologique de l'endomètre par biopsie à la pipelle de Cornier et une échographie pelvienne soigneuse à la recherche de pathologie utérine. La question du désir de grossesse doit également être abordée avec la patiente avant de débiter le traitement, ce qui modifiera notre prise en charge. Des traitements conservateurs médicaux ou chirurgicaux peuvent être mis en œuvre, avant d'envisager des traitements chirurgicaux radicaux si la patiente n'a plus de désir de grossesse.



Prise en charge des ménométrorragies chez les patientes désirant un maintien des possibilités de procréation

■ Traitements médicaux



Le système intra utérin au levonorgestrel (SIU-LNG)

Il peut être proposé comme traitement de première ligne pour des patientes présentant des ménomé-

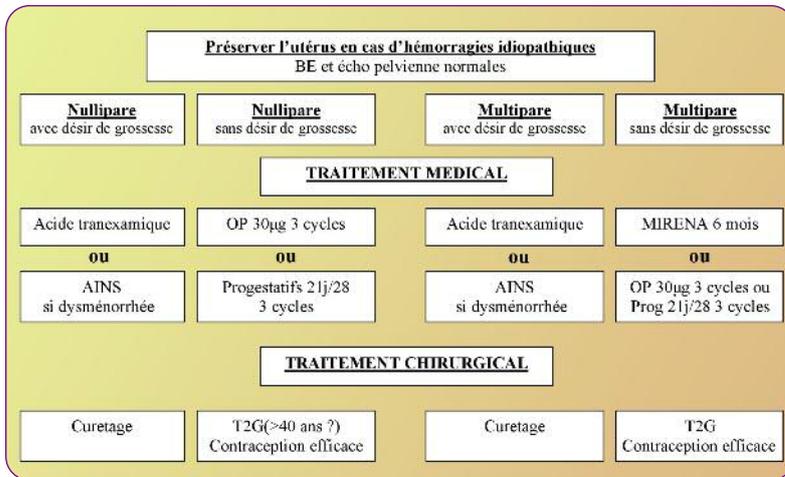


Figure 1 : Prise en charge des hémorragies idiopathiques
T2G : endométréctomie avec technique de 2^{ème} génération
BE : biopsie de l'endomètre
OP : œstroprogestatif

trorragies idiopathiques dans un contexte de désir futur de grossesse.

Il permet une réduction significative des ménorragies, chez 71 à 96 % des patientes traitées (NP1) [1, 2].

Les contraceptifs oraux œstroprogestatifs

Administrés de façon cyclique 21 jours sur 28, ils permettent une réduction des saignements chez la moitié des patientes traitées, après 2 cycles d'utilisation (pour des contraceptifs associant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) (NP2) [3]. Ces traitements peuvent donc être proposés en première ligne pour les ménométrorragies idiopathiques, surtout chez les adolescentes et les nullipares.

Les progestatifs de synthèse

Leur efficacité est comparable à celle du SDIU au lévonorgestrel lorsqu'ils sont administrés 21 jours sur 28 (83% versus 94%) (NP2), néanmoins, il existe un taux d'effets indésirables supérieur [1, 4, 5]. Ils deviennent le traitement de choix chez les patientes qui présentent une contre indication au SDIU ou aux œstroprogestatifs.

L'acide tranexamique

Il s'agit d'un agent antifibrinolytique. Il est administré à la dose de 3 à 4 g/j pendant une durée de 3 à 5 jours et permet une diminution des pertes sanguines dans environ la moitié des cas après un an. [6, 7] Ce traitement peut être proposé dans les cas où le SDIU au lévonorgestrel est contre indiqué et/ou en cas de désir de grossesse immédiat.

Les anti inflammatoires non stéroïdiens

Ils ont un effet favorable sur les hémorragies (réduction des pertes sanguines de 26 % à 29 %) mais également sur les dysménorrhées. Leur efficacité est inférieure à celle du SDIU au lévonorgestrel et de l'acide tranexamique. [8]

Traitement chirurgical

Le curetage constitue le seul traitement qui peut être proposé aux patientes ayant encore un désir de procréation. Le curetage à visée thérapeutique a été peu évalué dans la littérature, et les publications sont assez anciennes. Son efficacité semble cependant limitée.

Prise en charge des ménométrorragies chez les patientes ne désirant pas un maintien des possibilités de procréation

La hiérarchisation des traitements médicaux

Elle est la même que celle présentée dans le premier chapitre (Figure 1)

Traitement chirurgical conservateur : L'endométréctomie

Le principe est la résection complète de l'endomètre. On distingue les techniques de première génération et les techniques de deuxième génération.

Ces techniques ne sont pas contraceptives, et exposent les patientes à des risques obstétricaux majeurs si une grossesse survient après endométréctomie (anomalie de l'insertion placentaire, rupture utérine, retard de croissance intra utérin, rupture prématurée des membranes). [9-11] C'est pourquoi elles doivent être proposées aux patientes n'ayant plus de projet de procréation et après information complète et éclairée. Une méthode contraceptive efficace doit également être mise en place dans les suites de l'intervention. Certaines techniques permettent la mise en place d'implants de type Essure® dans le même temps opératoire. [12]

Plus efficace à long terme que les traitements médicaux per os, l'endométréctomie semble contrôler les ménorragies de la même manière que le SIU-LNG après 6 à 12 mois d'utilisation [13]. C'est la raison pour laquelle la mise en place d'un SIU-LNG est recommandée en première intention, suivie en cas d'échec d'un traitement chirurgical [14].



Techniques de première génération (T1G)

Il s'agit de réaliser une endoméctomie initialement décrite par laser Nd Yag, puis à l'aide d'une anse ou d'une boule roulante (roller ball), sous contrôle hystéroscopique, dans un milieu liquide (glycocolle) au courant monopolaire ou plus récemment dans du sérum physiologique au courant bipolaire, qui expose à moins de risques de complications générales en cas de passage vasculaire. Les complications principales sont liées aux saignements ou au risque de perforation.

Les séries les plus larges^[15, 16] rapportent des taux de succès de 70 à 97 %, des taux d'aménorrhée de 10 à 60 %, et des taux de complications de 4 à 7 %. Dans les études randomisées, les taux de réintervention (hystérectomie, deuxième T1G) après résection transcervicale varient de 10 à 38 % pour des durées de suivi allant de 4 mois à 5 ans^[17-24].

Ces différentes techniques ont une efficacité thérapeutique comparable avec un taux de satisfaction identique (NP1)^[25]. Le rollerball est la technique la plus rapide et la plus sûre.



Techniques de deuxième génération (T2G)

Différents procédés physiques sont utilisés pour l'ablation endométriale pour les cavités utérines de moins de 12 cm; il s'agit essentiellement de la chaleur, transmise par sérum chaud (en irrigation libre ou dans un ballonnet), par micro-ondes, par radiofréquence, par électrode bipolaire ou par Laser.

Les T1G et T2G ont fait l'objet de plusieurs études comparatives, avec une revue de la Cochrane en 2005. Depuis, plusieurs articles publiés arrivent aux mêmes conclusions^[25-27].

Les taux de satisfaction sont excellents et globalement identiques pour les deux générations, aux alentours de 80 à 99 % (NP1). Les taux de ré intervention ou d'hystérectomie secondaire sont identiques. Les taux d'aménorrhée sont très variables d'une étude à l'autre, mais globalement identiques. Les faibles différences parfois observées ne semblent pas avoir d'impact clinique en terme de qualité de vie.

Les T2G sont plus rapides, sont plus aisément réalisées sous anesthésie locale et/ou sédation, mais sont aussi plus douloureuses à court terme (crampes utérines) (NP1). Le taux de complication des T2G est moins important (NP1). Les techniques de deuxième génération doivent donc être préférées aux techniques de première génération lorsqu'elles sont disponibles (grade A)

La période juste après les règles semble idéale (endomètre d'environ 1 mm d'épaisseur), mais plusieurs molécules ont aussi été proposées pour amincir la muqueuse ou l'atrophier. Ce sujet a fait l'objet d'une méta-analyse de la Cochrane en 2002^[28]. Les traitements pré opératoires par analogues de la Gn-RH ou par danazol n'ont pas démontré leur utilité pour améliorer la satisfaction des patientes (NP1), mais entraînent de nombreux effets indésirables et génèrent un surcoût (NP1). Les traitements progestatifs ont été insuffisamment évalués.



Conclusion

Les traitements médicaux trouvent une place importante dans la prise en charge des hémorragies idiopathiques pour lesquelles une conservation utérine est souhaitée. Différentes classes thérapeutiques sont à notre disposition et nous devons les adapter aux patientes en fonction de leur âge, leur parité et leur désir de grossesse ultérieur. En cas de recours chirurgical, l'ablation endométriale permet de préserver l'utérus avec de bons résultats, une contraception efficace est à instaurer dans les suites en raison du risque de complications obstétricales graves en cas de grossesse. Chez les patientes présentant des hémorragies fonctionnelles résistantes au traitement médical avec désir de grossesse ultérieur, seul le curetage utérin peut être proposé. ■

Conflits d'intérêts : aucun
Références en début d'article

RÉFÉRENCES de l'article "Préserver l'utérus en cas de myomes et d'adénomyose"

1. Boubli L. Traitement médical des fibromes utérins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:729-31.
2. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:1194-8.
3. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11:293-307.
4. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med* 2000;45:481-9.
5. Cravello L. Indications et modalités d'un traitement chirurgical pour les myomes sous-muqueux. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:748-752.
6. Berg A, Sandvik L, Langebrenne A, Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRIs, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. *Fertil Steril* 2008 (in press)
7. Marziani R, Marziani R, Mossa B, et al. Transcervical hysteroscopic myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:23-6.
8. Revaux A, Ducarme G, Luton D. Prévention des synéchies après hystérocopie opératoire. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:311-7.
9. Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update* 2000;6:588-94.
10. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005073.
11. Dutton S, Hirst A, McPherson K, Nicholson T, Maresh M. A UK multicentre retrospective cohort study comparing hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids (HOPEFUL study): main results on medium-term safety and efficacy. *Br J Obstet Gynaecol* 2007;114:1340-51.
12. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:519.e1-11.
13. Liu WM, Ng HT, Wu YC, et al. Laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels: a new method for treating symptomatic fibroids. *Fertil Steril* 2001;75:417-22.
14. Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: a new approach to symptomatic uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:768-73.
15. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Directed laparoscopic cryomyolysis for symptomatic leiomyomata: one-year follow up. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:343-6.
16. Stewart EA, Rabinovici J, Tempny CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85:22-9.
17. Belaisch J, Audebert A, Brosens IA, et al. L'endométriose. Paris: Masson; 2003.
18. Cho S, Nam A, Kim H, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:373.e1-7.
19. Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K, et al. MR Imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *JMR Imaging* 2002;15:285-290.
20. Mc Causland AM, Mc Causland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1786-94.
21. Morita M, Asakawa Y, Nakakuma M, Kubo H. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:86-9.
22. Pelage JP, Jacob D, Fazel A, et al. Midterm results of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis. *Radiology* 2005;234:948-53.

Bulletin d'abonnement

Réflexions en Gynécologie-Obstétrique

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Sage femme, Infirmière...	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 70 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus) et/ou Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Date d'expiration : | | | | | | | |

Signature :

Préserver l'utérus en cas de myomes et d'adénomyose

HENRI MARRET ⁽¹⁾, JEAN LUC BRUN ⁽²⁾

1 : Pole de Gynécologie, Obstétrique,
Médecine foetale et Reproduction humaine,
Hôpital Bretonneau, Tours

2 : Service de Gynécologie Obstétrique,
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

résumé

Les ménométrorragies associées aux myomes peuvent être traitées de façon médicale par les progestatifs par voie orale, une hormonothérapie (levonorgestrel) intra-utérine (SIU-LNG), les agonistes de la Gn-RH pendant 3 mois ou par l'acide tranexamique. La résection hystéroscopique est le traitement de référence des myomes sous-muqueux. Les myomes interstitiels symptomatiques peuvent être traités par myomectomie ; la voie d'abord dépend de la localisation, de la taille, du nombre des myomes et de l'expérience du chirurgien. Les alternatives à la chirurgie sont la myolyse, l'embolisation, la ligature des artères utérines. La myomectomie et l'embolisation sont les techniques les plus documentées, efficaces et peu morbides pour cette dernière. Le SIU-LNG est un traitement efficace et bien toléré des ménométrorragies associées à l'adénomyose. Les agonistes de la Gn-RH sont efficaces et utilisables au long court avec add back thérapie. Les autres traitements conservateurs (endomectomie, embolisation, ligature des artères utérines) ont un effet limité surtout si l'adénomyose est diffuse et profonde. Toutes ces options thérapeutiques doivent être discutées selon le désir de la patiente et son souhait de grossesse.

mots-clés

Myome,
Adénomyose,
Echographie,
Embolisation,
Myomectomie

Abstract :

Myoma-related menorrhagia can be treated medically using progestatives, in utero levonorgestrel (LNG-IUS), Gn-RH agonists for 3 months, or tranexamic acid. Hysteroscopic resection is the standard treatment of submucous myomas. Interstitial myomas can be treated by myomectomy, laparoscopic myomectomy, laparotomy or vaginal surgery. It will depend on myoma size, number, location and surgical experience. Alternatives are myolysis (cryotherapy or focused ultrasound), uterine artery embolization or occlusion. Myomectomy and uterine artery embolization are effective, well tolerated, the best documented, and with low morbidity for the last one. LNG-IUS is effective and well tolerated to treat adenomyosis-related menorrhagia. Gn-RH agonists are also effective, associated with add back therapy over 6 months. Other conservative treatments of the uterus (endometrial ablation, uterine artery embolization or occlusion) have limited effects, especially in case of deep and extensive adenomyosis. All these treatment options must be discussed with the patient according to her wish and childbearing potential.

Key words

Myoma,
Adenomyosis,
Ultrasound,
Embolization,
Myomectomy



Introduction

Préserver l'utérus est un objectif souvent demandé par les femmes présentant des myomes ou une adénomyose symptomatique. Deux motifs principaux en sont la raison : le désir de grossesse même potentiel et la crainte de complications post-opératoires dont la perte de féminité fait partie. La prise en charge de ces patientes souhaitant une conservation utérine doit être efficace, non contraignante et d'une innocuité maximale.

A ce jour aucune thérapeutique ne concilie ces trois conditions. Il faut donc proposer, pour chaque situation clinique, la solution la plus adaptée tout en restant compatible avec les souhaits de la patiente.



Préserver l'utérus en cas de myome

■ Traitements médicamenteux

Les progestatifs par voie orale ont été les premiers médicaments recommandés pour traiter les pathologies utérines fonctionnelles endométriales associées aux myomes avec réduction des saignements. Ils n'agissent que sur la composante oedémateuse péri-fibromateuse et ne sont pas efficaces pour réduire le volume des myomes ou pour empêcher leur croissance^[1]. Le système intra-utérin au levonorgestrel (SIU-LNG) Mirena[®] provoque une

diminution du volume menstruel, une augmentation de l'hémoglobine et de la ferritine et une réduction du volume échographique de l'utérus et des myomes à partir de 6 mois de traitement [2]. Cependant, **il faut vérifier l'absence de myome intracavitaire avant la pose.**

Les antagonistes de la progestérone (mifépristone ou RU 486) à des doses très faibles comprises entre 5 et 50 mg par jour administrées pendant 3 à 6 mois entraînent une régression de la taille des myomes et une amélioration des symptômes [3]. Le RU 486 entraîne cependant une hyperplasie endométriale (sans atypie) dans un quart des cas, ce qui limite son intérêt au long cours.

Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone, type asoprisnil administré à la dose de 5, 10, ou 25 mg pendant 12 semaines, et les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, anastrozole) permettent de réduire le volume utérin et la taille des myomes au prix d'une aménorrhée dans 90% des cas pour le premier et avec des résultats meilleurs après 40 ans pour les seconds [3].

Les agonistes de la Gn-RH sont actuellement les seuls médicaments ayant obtenu une AMM et commercialisés avec l'indication « traitement pré-opératoire des fibromes utérins ». Leur prescription pour 2-3 mois est autorisée devant des ménorragies associées à une anémie ou dans le cas où une réduction de la taille du myome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire. Utilisés seuls, les agonistes de la Gn-RH traitent efficacement à la fois les ménorragies et les douleurs provoqués par les myomes [1]. Ils induisent une aménorrhée et une régression du volume des myomes de 40% à 3 mois [4]. S'il n'y a pas de gain obtenu sur la taille du fibrome à trois mois, il ne faut pas poursuivre ; de même à l'arrêt du traitement il y a souvent reprise de croissance des myomes.

Les anti-fibrinolytiques (acide tranéxamique) ont une place dans le traitement des ménorragies et **les anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont indiqués pour traiter les douleurs rapportées aux myomes sans interférer sur la fertilité. À ce jour, aucune étude ne peut préconiser une stratégie de traitement médical qui permettrait de se dispenser d'un traitement plus interventionnel chirurgical ou destructeur.

■ Traitements chirurgicaux

▶▶▶▶

Ablation des myomes sous-muqueux par hystérocopie

Les recommandations du CNGOF ont statué que la résection hystérocopique était la technique de référence pour le traitement des myomes sous-muqueux symptomatiques

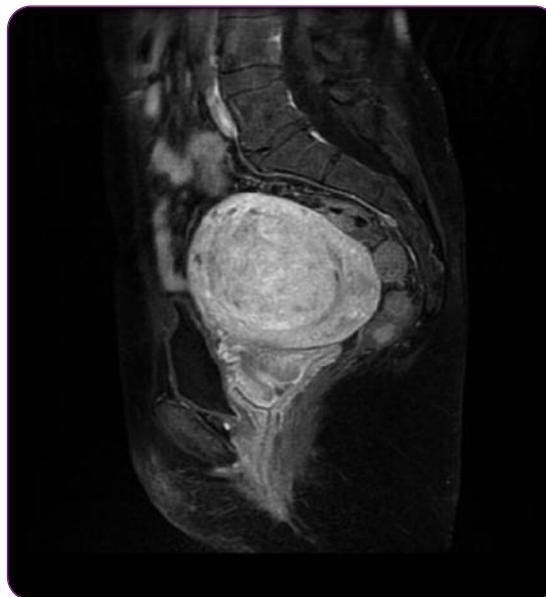


Figure 1 : IRM (mode T1) avant traitement d'un utérus myomateux richement vascularisé après injection de gadolinium.

respectant les critères suivants : taille ≤ 4 cm et développement majoritairement endocavitaire avec préservation d'un mur de sécurité de myomètre de l'ordre de 5 mm minimum entre la séreuse et le myome [5]. Le taux de succès à 1 an de la résection est supérieur à 90%. Le recours aux techniques de résection bipolaire ou de vaporisation en milieu salin permet d'éviter les complications liées au glycofolle [6]. Des résections itératives sont possibles avec un taux très variable selon les séries, compris entre 2% et 18% [7]. Chez les femmes désireuses de grossesse, la réalisation d'une hystérocopie de contrôle à 1 mois permet d'évaluer le résultat et de lever les éventuelles synéchies (2 à 45% des cas) [8].

▶▶▶▶

Ablation par coelioscopie, laparotomie ou voie vaginale

Les myomectomies peuvent être faites par les trois voies selon l'expérience du chirurgien et la cartographie des myomes. Sous réserve d'opérateurs expérimentés et de cas sélectionnés (nombre de myomes ≤ 2 et diamètre des myomes ≤ 8 cm), la myomectomie per-coelioscopique avec morcellateur est faisable et reproductible [9]. Le risque de la myomectomie est la rupture utérine dans un contexte obstétrical (0,5%) et les saignements per-opératoires. La myomectomie par laparotomie est recommandée lorsque les myomes sont nombreux et volumineux. Le risque de récurrence augmente avec le nombre et la taille des fibromes retirés. La voie vaginale reste l'affaire de quelques myomes postérieurs, accessibles par le cul de sac de Douglas.

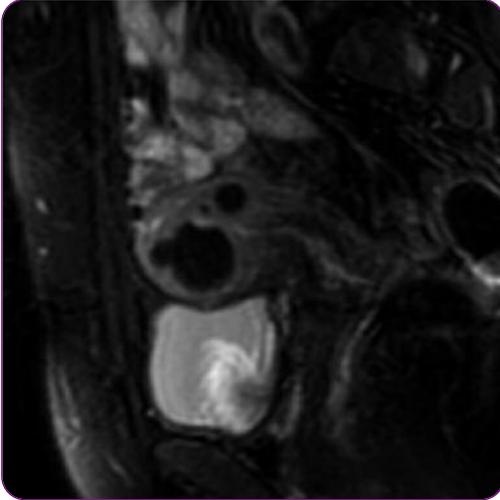


Figure 2 : IRM (mode T2) après traitement par embolisation d'un utérus polymyomateux

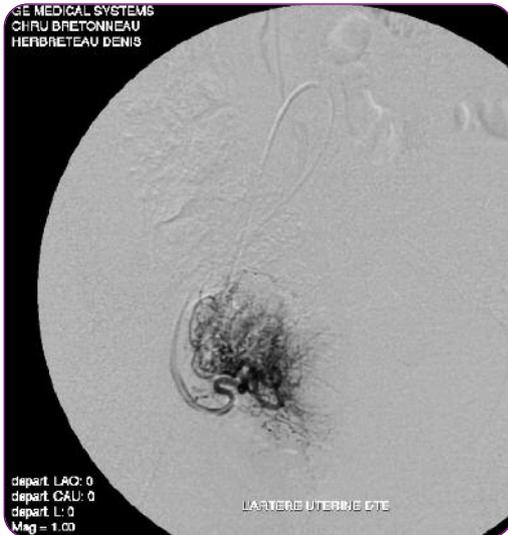


Figure 3 : Embolisation d'un fibrome utérin : artériographie de l'artère utérine droite avant l'embolisation



Destruction des myomes utérins

L'**embolisation** des artères utérines est certainement l'alternative la meilleure face à la myomectomie pour le traitement des myomes non pédiculés et non sous-muqueux prédominant. L'embolisation par des particules obstruant les vaisseaux des fibromes est une technique peu invasive, ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Elle concerne les utérus avec un ou plusieurs myomes de moins de 10 cm. A moyen terme, l'embolisation entraîne une régression des symptômes dans environ 85-90% des cas et une amélioration de la qualité de vie qui en ont fait le gold standard des traitements conservateurs non

chirurgicaux (Figures 1 - 3). Les femmes désireuses de grossesse doivent être informées que l'embolisation est susceptible d'altérer la fonction ovarienne (0,8% des moins de 40 ans) et le pronostic obstétrical (anomalies de placentation)^[10-12].

La **ligature bilatérale** coelioscopique des artères utérines est mieux tolérée mais moins efficace que l'embolisation^[13]. Elle sera peut être réalisable par clampage par voie basse sous contrôle Doppler (Gynoclud).

La **myolyse** peut être faite par radiofréquence (Rita Medical System, Mountain View, USA), cryothérapie (Her Option, American Medical System, San Diego, USA), ultrasons focalisés (ExAblate 2000, InSightec, Haïfa, Israël) ou laser Nd:YAG. La myolyse par radiofréquence ou par le froid peut être guidée par coelioscopie ou par échographie^[14,15]. La myolyse par ultrasons focalisés est une technique non invasive transpariétale guidée par IRM ne nécessitant qu'une sédation. Le traitement est d'une innocuité parfaite et dure 2 à 4 heures selon la taille des myomes. La destruction des myomes est obtenue par lyse cellulaire et nécrose de coagulation. Les indications sont un myome antérieur, interstitiel ou sous séreux de moins de 10 cm en isosignal T2. Une cicatrice cutanée (médiane) ou l'interposition d'anses grêles sont des contre-indications en raison du risque de brûlure^[16]. Le taux d'efficacité de ces techniques encore en cours d'évaluation est d'environ 50%.



Préserver l'utérus en cas d'adénomyose

Les principaux traitements de l'adénomyose sont les mêmes que ceux du fibrome mais avec des résultats inférieurs. Les modalités sont à adapter selon la symptomatologie de la patiente et son désir de grossesse.

■ Traitements médicamenteux

Les **progestatifs** par voie orale sont classiquement utilisés pour traiter l'adénomyose. Leurs propriétés antioestrogéniques entraînent une atrophie de l'endomètre, mais font peu régresser la maladie. En effet, les symptômes réapparaissent au delà de 6 mois de traitement dans 30 à 50 % des cas^[17]. Le SIU-LNG Mirena® est le seul traitement médical efficace et bien toléré des ménométrorragies associées à de l'adénomyose. Il peut donc être prescrit à moyen terme avec une tolérance acceptable. En le changeant au bout de 3 ans, son efficacité pourrait être prolongée^[18].

En entraînant une hypoestrogénie, les **agonistes de la Gn-RH** diminuent les symptômes de l'adénomyose (ménométrorragies, douleurs pelviennes, dysménorrhée), ainsi que le volume utérin et l'étendue des lésions en IRM^[19]. Ils peuvent



Figure 4 : IRM d'adénomyose diffuse

être prescrits pour 6 mois seuls ; une add back thérapie est nécessaire au delà.

■ Traitements chirurgicaux

L'adénomyose superficielle (zone jonctionnelle à l'IRM) peut être traitée par résection ou destruction endométriale par thermocoagulation, mais sa présence augmente le risque de récurrence hémorragique. Les adénomyoses profondes et diffuses sont les plus réfractaires au traitement conservateur (Figure 4) [20].

Aucun des traitements d'ablation chirurgicale ou de destruction directe ne peut être véritablement recommandé, car ils ne sont pas validés tant sur le plan de l'efficacité que de la reproductibilité pour l'adénomyose. Par ailleurs, l'adénomyomectomie

est possible lorsque l'endométriose est localisée formant un adénomyome qui infiltre le myomètre normal sans limites nettes ; elle est toujours plus difficile à réaliser que la myomectomie, le myome étant encapsulé [21]. La complication principale est le risque hémorragique opératoire. La seconde complication est obstétricale avec un risque de rupture utérine. Les résultats de l'embolisation des artères utérines pour l'adénomyose diffuse ou localisée, obtenus sur des petites séries sont initialement bons, mais semblent se détériorer avec le temps entraînant un taux de récurrence important (50%) [22].

● ● ● ● ● Conclusion

Le traitement conservateur des myomes utérins ou de l'adénomyose est justifié chez les femmes le souhaitant ou ayant un désir de grossesse. La sélection des patientes doit être rigoureuse afin de leur proposer un projet thérapeutique personnalisé permettant d'améliorer leurs symptômes. Ainsi, les myomes sous-muqueux souvent responsables d'hémorragies peuvent être directement traités par résection hystéroscopique car le traitement médical est peu efficace dans cette indication. Les myomes interstitiels peuvent être traités médicalement en première intention. En cas d'échec, une myomectomie sera réalisée s'il existe un désir de grossesse et une embolisation sera proposée si la patiente ne souhaite pas maintenir ses possibilités de procréation. En cas de suspicion clinique ou radiologique d'adénomyose, un traitement médical type SIU-LNG peut être prescrit en première ligne. En cas d'échec, les possibilités de traitement conservateur sont réduites. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en début d'article

Préserver l'utérus en cas de cancer gynécologique

PATRICE MATHEVET

Service de Gynécologie,
Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron

résumé

Du fait de l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic, le nombre de cancers pelviens découverts chez des femmes en âge de procréer est en augmentation. Aussi, des techniques chirurgicales visant à préserver la fertilité se sont développées. En cas de cancer du col utérin débutant, la trachélectomie élargie associée à la lymphadénectomie laparoscopique pelvienne est une option thérapeutique fiable et efficace chez les femmes voulant préserver leur fertilité. Ainsi, le taux de grossesse dépasse 70 % après cette intervention, avec cependant un risque accru de fausse-couche tardive et d'accouchement prématuré. En cas de cancer endométrial débutant, un traitement conservateur peut se discuter chez des femmes jeunes désirant avoir un enfant. Ainsi, un traitement progestatif associé aux techniques de procréation médicalement assistée permet de concevoir et mener à terme une grossesse. En raison d'un excellent pronostic, les tumeurs ovariennes à malignité limitée peuvent être traitées de manière conservatrice même à des stades avancés. En cas de cancer ovarien invasif, les indications de préservation de la fertilité sont limitées aux stades débutants et aux lésions de faible grade histologique. Une chimiothérapie adjuvante est à proposer aux patientes à risque. Pour les tumeurs germinales ovariennes, un traitement conservateur peut être proposé même en cas de stade avancé du fait de l'excellente efficacité de la chimiothérapie sur ce type histologique.

Abstract :

The rate of pelvic tumour diagnosis in reproductive age woman has increased parallel to the improvements in diagnostic methods and regular gynecological visits. Because of this, organ saving surgical procedures for the preservation of reproductive have gained more interest. The role of minimally invasive surgery in the management of gynecologic cancers continues to expand. In early cervical cancer, radical vaginal trachelectomy (RVT) with laparoscopic pelvic lymphadenectomy has emerged as a safe, reasonable option for women desiring fertility preservation. A 70% pregnancy rate was reported in women who wanted to conceive following RVT, though such patients should be informed about the risk of second trimester fetal loss and preterm delivery. In case of early endometrial carcinoma, conservative treatment for young women can be considered in some cases to enable pregnancy. In these patients progestin treatment combined with assisted reproductive technologies provides the possibility of conceiving and carrying a normal pregnancy. Due to excellent prognosis, borderline ovarian tumours can be operated on conservatively at all stages. In invasive ovarian cancer, fertility saving surgery is confined to early-stage and low-grade disease. Adjuvant chemotherapy is necessary for high-risk patients. Also, conservative surgery is generally used in malignant germ cell tumours even in advanced stages due to excellent efficacy of chemotherapy.

Introduction

L'évolution des mœurs, la poursuite d'études supérieures ainsi que l'installation dans une activité professionnelle, font qu'actuellement l'âge de la première grossesse est de plus en plus reculé en France. Les gynécologues sont donc parfois confrontés à des femmes présentant un cancer pelvien mais souhaitant préserver leur utérus et leur fertilité. Heureusement, depuis quelques années, des traitements en particulier chirurgicaux se sont développés, visant à réduire la morbidité de la prise en charge des cancers féminins, ainsi que la possibilité de grossesses ultérieures sans altérer les chances de guérison.

Ce dossier est une synthèse des données actuelles concernant la préservation de l'utérus et donc des possibilités de grossesses ultérieures chez des patientes porteuses d'un cancer pelvien (ovarien, cervical, ou endométrial). Cependant, toutes les indications de préservation de la fertilité en cas de cancer pelvien doivent être présentées et discutées à l'occasion d'une réunion de concertation cancérologique d'un centre compétent.

mots-clés

Grossesse,
Fertilité,
Cancer ovarien,
Cancer endométrial,
Cancer du col utérin.

Key words

Pregnancy,
Fertility,
Ovarian cancer,
Endometrial cancer,
Cervical cancer.



Préserver l'utérus en cas de cancer du col utérin

Bien que l'incidence du cancer du col de l'utérus soit en diminution, ce cancer est fréquemment observé chez des femmes jeunes souhaitant conserver leur fertilité (âge médian 45 ans en France). Deux approches conservatrices de l'utérus sont proposées en fonction du stade tumoral, la conisation et la trachélectomie élargie.

■ La conisation

Les cancers microinvasifs du col utérin ont un risque de dissémination paramétriale ou ganglionnaire quasiment nul si la profondeur d'infiltration est inférieure à 3 mm et s'il n'y a pas d'embolies lympho-vasculaires. Ces deux critères correspondent à des données histologiques précises qui ne peuvent être obtenues qu'après analyse anatomopathologique en coupes semi-sérialées de la totalité de la lésion cervicale. Une conisation est donc requise à titre diagnostique ; cette conisation doit être réalisée préférentiellement au bistouri froid pour avoir une étude histologique la plus précise possible. Si la patiente souhaite préserver sa fertilité, la conisation est suffisante si elle est en zone saine et que le cancer est de stade la1 sans embolies.

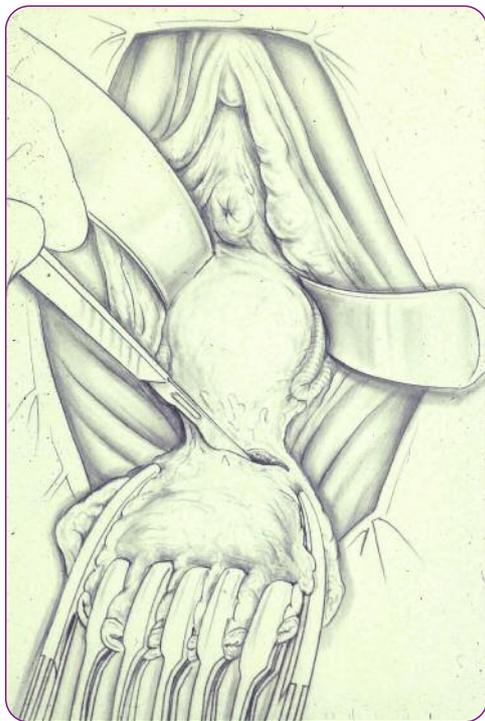


Figure 1 : schéma de la réalisation de l'amputation isthmique lors d'une trachélectomie élargie.

En cas de stade la1 avec embolies, la conduite thérapeutique est discutée. Un contrôle ganglionnaire pelvien est conseillé. Cependant, l'attitude sur le plan cervical reste débattue en cas de souhait de préservation de la fertilité : conisation, amputation du col, trachélectomie élargie ont été préconisées.

■ La trachélectomie élargie ou opération de Dargent

Conserver la fertilité chez une patiente porteuse d'un cancer du col utérin invasif était une gageure il y a encore quelques années. Parmi les nombreuses innovations proposées par Daniel Dargent, la réalisation d'une intervention chirurgicale radicale mais conservatrice, la trachélectomie élargie, a permis d'offrir une solution à cette gageure^[1].

L'intervention de Dargent consiste en la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique associée à une exérèse élargie du col utérin par voie basse. Cette exérèse élargie comporte une amputation totale du col utérin associée à un prélèvement d'une collerette vaginale ainsi que de la partie proximale des paramètres. Un cerclage est positionné sur l'isthme du corps utérin laissé en place. Sur le plan cervical, l'exérèse est comparable à celle que l'on peut obtenir lors d'un Wertheim de type Piver II^[1].

A l'heure actuelle, la diffusion de la technique à travers de nombreuses équipes chirurgicales dans le monde a permis de valider cette approche chirurgicale. Les indications retenues de l'intervention de Dargent sont les femmes jeunes désirant conserver leur fertilité et présentant un cancer du col utérin débutant (stades la2 ou lb1). L'opération est particulièrement adaptée pour les cancers du col de moins de 2 cm de diamètre. Entre 2 et 4 cm de diamètre, le risque de rechute n'est pas négligeable et la patiente doit être informée des bénéfices mais aussi, bien sûr, des risques de l'intervention. De même, le type histologique ne semble pas intervenir dans l'indication opératoire (hormis les formes histologiques rares). La fertilité après opération de Dargent est tout à fait correcte et actuellement plus de 100 enfants en bonne santé sont nés suite à cette intervention. Cependant les grossesses sont marquées par un taux de fausses-couches tardives et d'accouchements prématurés non négligeables^[2]. L'accouchement se fait toujours par césarienne.

Ainsi actuellement, on peut considérer que l'opération de Dargent a été validée comme alternative thérapeutique efficace chez les jeunes patientes souffrant d'un cancer du col utérin débutant et souhaitant conserver leur fertilité^[3]. Les études ultérieures doivent s'orienter à mieux cerner les « bonnes » indications de la trachélectomie élargie, à optimiser la prise en charge thérapeutique pour essayer de réduire au maximum les risques de rechutes sans altérer la fertilité, et à essayer

d'améliorer la gestion des grossesses pour que les patientes puissent avoir des enfants vivants en bonne santé.

Préserver l'utérus en cas de cancer endométrial

Le cancer endométrial est en incidence le 1^{er} cancer pelvien. Il s'agit habituellement d'un cancer de la femme ménopausée, mais 2 à 14% des cancers endométriaux surviennent avant 40 ans^[4]. Du fait de l'augmentation de l'âge de la 1^{ère} grossesse, le cancer endométrial chez une femme désireuse de grossesse ne peut être considéré comme exceptionnel; il n'est d'ailleurs pas rare que ce diagnostic soit porté lors des investigations d'une infertilité.

Un traitement conservateur a donc été développé et proposé dans certaines indications électives^[5]. Cependant le nombre de cas traités de manière conservatrice reste très limité et la prudence doit être requise avant d'envisager cette thérapeutique. Les indications pour lesquelles un traitement conservateur a été proposé sont : les hyperplasies avec atypies endométriales ou les cancers endométriaux grade 1 de stade IA (cas où le risque d'envahissement ganglionnaire est < à 2% et le risque de métastase ovarienne < à 1%). Ces patientes doivent avoir un bilan d'extension à distance négatif et un bilan de fertilité conjugal compatible avec une éventuelle grossesse. Le bilan pré-thérapeutique de la patiente doit comporter : une échographie endovaginale, une IRM pelvienne, un scanner abdomino-pelvien, un bilan de fertilité conjugale avec étude de la réserve ovarienne à J3 (FSH, E2, Inhibine B, AMH), une hystérocopie associée à une coélicopie avec cytologie péritonéale et inspection de la cavité abdominopelvienne^[6]. Les contre-indications au traitement médical doivent être recherchées et les facteurs morbides associés pris en charge. Le projet parental doit être consensuel et raisonnable. Enfin, la patiente doit accepter un risque carcinologique faible mais non nul, une surveillance prolongée et soutenue et une hystérectomie de clôture une fois le projet parental terminé.

Les traitements proposés sont essentiellement des progestatifs puissants : acétate de médroxyprogestérone (100-800 mg/j) ou acétate de mégestrol (40-160 mg/j). La durée du traitement est de 9 à 18 mois. En cas d'absence de réponse à 3 mois, on doit considérer qu'il s'agit d'un échec thérapeutique et une hystérectomie doit être réalisée^[7]. Dans la littérature, les progestatifs ont été utilisés soit en continu soit de manière séquentielle. Les taux de réponse observés sont de 66-94% pour l'hyperplasie atypique endométriale et de 62-75% pour le cancer endométrial. Des récurrences ont été observées dans 0 à 35 % des cas selon les différentes séries publiées avec possibilité de rechute extra-utérine (ovarienne, ganglionnaire...) et même de décès^[6,8].

Auteur	Nb Cas	Echecs (E) ou récurrences (R)	Maladie extra-utérine
Muechler (1986)	1	1 R (pas de décès)	0
Kim (1997)	7	3 E et 2 R (4 décès)	1
Randall (1997)	14	4 E et 1 R (pas de décès)	2 (ovaire)
Vinker (1999)	1	1 E (pas de décès)	0
Duska (2001)	12	2 E (?)	1 (ovaire)
Pinto (2001)	1	1 R (pas de décès)	1 (ovaire)
Kakhu (2001)	12	2 E et 4 R (pas de décès)	1 (gg pelvien)
Imai (2001)	15	7 E et 3 R (pas de décès)	1 (ovaire)
Wang (2002)	9	1 E et 4 R (pas de décès)	0
Gotlieb (2003)	13	5 R (pas de décès)	0
Le Digabel (2006)	5	1 E et 1 R	0
Total	90	43 : 21 E (23%) et 22 R (24%)	7 (5 ovaires)
Chiva (2008) Revue de la littérature	133	24% d'échecs et 34% de récurrences	4 décès

Tableau 1 : Maladie extra-utérine et échec ou récurrence après traitement conservateur d'un cancer endométrial, modifié d'après Morice et al.^[6]

Séries	Stade IA grade 1	Stade IA grade 2	Stade IA grade 3
Italienne Zanetta 1997	1 récurrence/24 (1 décès) Pas de chimio.	2 récurrence/8 (1 décès) 1 chimio.	1 récurrence/4 (1 décès) Toutes chimio.
Américaine Schilder 2002	2 récurrences/33 (1 décès) Pas de chimio.	2 récurrences/6 (1 décès) Pas de chimio.	0 récurrence/3 Toutes chimio.
Française Morice 2005	1 récurrence/13 (1 décès) Pas de chimio.	4 récurrences/14 (1 décès) 2 chimio.	1 récurrence/3 (0 décès) Toutes chimio.
Coréenne Park 2008	1 récurrence/29 (0 décès) 52% de chimio	0 récurrence/3 3 chimio.	4 récurrences/4 (2 décès) Toutes chimio

Tableau 2 : Risque de récurrence et de décès en cas de traitement préservant l'utérus chez les femmes présentant un cancer ovarien débutant.

D'autres modalités thérapeutiques ont été proposées (analogues de la LHRH isolés ou associés à une antiaromatase, tamoxifène + progestatifs...), mais le nombre de cas est trop réduit pour en tirer des conclusions.

La surveillance doit être trimestrielle et comporter un examen clinique, une échographie pelvienne, une biopsie de l'endomètre et une hystérocopie + biopsies à 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 9 à 12 mois jusqu'à disparition du processus tumoral.

Une revue de la littérature retrouve 32% de grossesses, car la fécondité spontanée est faible^[7,8]. Il ne faut donc pas hésiter à recourir à une assistance médicale à la procréation en particulier pour réduire l'intervalle entre le traitement conservateur et l'hystérectomie de clôture.

Le traitement conservateur utérin a donc sa place dans la prise en charge des cancers endométriaux de la femme jeune, avec des indications bien ciblées, un suivi rigoureux, un projet parental fort, une acceptation du risque carcinologique et d'une hystérectomie de clôture.



Préserver l'utérus en cas de tumeur ovarienne

Deux natures histologiques de tumeur ovarienne doivent être différenciées du fait d'un pronostic totalement différent et d'agressivité thérapeutique opposées : les tumeurs à malignité limitée et les véritables cancers ovariens invasifs.

■ Tumeur ovarienne à malignité limitée (TOML)

Du fait de l'agressivité faible de ces tumeurs et de leur fréquence non négligeable chez des femmes jeunes souhaitant préserver leur fertilité, des traitements conservateurs utérins et ovariens ont été étudiés et fréquemment proposés. Cependant l'étude de la littérature montre que le risque de récurrence est augmenté lors d'un traitement conservateur d'une TOML. Ce taux de récurrence est de 0-5% en cas de traitement radical, 5%-15% en cas d'annexectomie et 5%-47% en cas de kystectomie^[9,10]. Mais cette élévation du taux de récurrence ne semble pas avoir d'impact sur la survie.

Le traitement de référence en cas de TOML découverte et reconnue en per-opératoire chez une femme jeune est l'annexectomie (ou ovariectomie) en cas d'annexe controlatérale présente et saine. La biopsie systématique de l'ovaire controlatéral n'est pas recommandée quand l'ovaire a un aspect macroscopique et échographique, car le risque d'adhérences n'est pas négligeable et peut retentir sur la fertilité ultérieure. Le traitement chirurgical doit comprendre aussi une stadification complète avec une exploration de toutes les surfaces péritonéales, une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multiples, une biopsie endométriale, une omentectomie infracolique et une éventuelle appendicectomie en cas de TOML de nature mucineuse.

Les indications retenues dans le cadre des TOML sont les femmes jeunes même en cas de stade II ou III (avec des implants non invasifs).

La surveillance doit être régulière et très prolongée car le risque de rechute tardive n'est pas négligeable. La surveillance doit

comporter un examen clinique, échographique, et dosage des marqueurs sériques tous les 6 mois. La chirurgie de totalisation après obtention du projet parental est discutée car elle est très souvent inutile et ne modifie pas la survie^[10].

Concernant les grossesses, la revue de la littérature retrouve un taux brut de 30 à 65 % de grossesses^[9,10]. Mais la fécondité spontanée est faible avec un taux de fertilité spontanée d'environ 40%.

On peut recourir à l'AMP pour améliorer le taux de fertilité, avec une préférence pour la FIV avec un nombre de cycles limité plutôt qu'une simple induction, et un suivi régulier^[11-14]. Des grossesses après ovariectomie bilatérale et conservation utérine ont été décrites soit par préservation d'embryons (obtenus en couple), soit par préservation d'ovocytes, soit par cryopréservation de tissu ovarien, soit par don d'ovocytes ; cependant le nombre de cas décrits dans la littérature est très réduit.

■ Cancers de l'ovaire

Le traitement radical est privilégié car il s'agit de lésions agressives à fort risque de rechute. La place des traitements conservateurs est beaucoup plus réduite. Des résultats carcinologiques acceptables ont été observés pour les stades IA de grade 1 ou 2 avec une histologie « classique » (séreuse, mucineuse et endométrioïde)^[15-18]. Les autres types histologiques de mauvais pronostic (cellules claires, petites cellules et indifférenciées) sont une contre-indication à un traitement conservateur. De plus la réalisation d'une chimiothérapie ne permet pas d'élargir les indications de conservation.

Au delà des stades IA, il n'y a pas d'indication de traitement conservateur sauf lors de formes histologiques particulières très chimiosensibles (tumeurs germinales essentiellement). Une chirurgie de stadification complète doit être réalisée avant d'autoriser un traitement conservateur devant un cancer ovarien : cytologie péritonéale, bilan lésionnel complet, biopsies péritonéales multiples, omentectomie, appendicectomie (si tumeur mucineuse), curetage - biopsie endométriale, annexectomie unilatérale, exploration de l'ovaire controlatéral et lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique^[16]. Un suivi régulier clinique et paraclinique (marqueurs sériques, échographie abdominale, scanner abdomino-pelvien, tous les 4 mois) est impératif.

Concernant les grossesses, la fécondité spontanée est faible, et le nombre d'enfants nés après traitement conservateur d'un cancer ovarien est très réduit ceci d'autant plus que la stimulation ovarienne reste contre-indiquée^[18]. Une fois le projet parental terminé, la chirurgie de totalisation reste discutée mais la plupart des auteurs la préconise car des rechutes très tardives ont été décrites et ces récurrences peuvent être létales. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88(8):1877-82.
2. Mathevet P, Laszlo de Kaszon E, Dargent D. La préservation de la fertilité dans les cancers du col utérin de stade précoce. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(9):706-12.
3. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):132-41.
4. Patsner B. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(3):249-50.
5. Thornton JG. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone. *Lancet* 1985 Jul 27;2(8448):207-8.
6. Morice P, Fourchette V, Sideris L, et al. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):245-8.
7. Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:5101-5104.
8. Le Digabel JF, Gariel C, Catala L, et al. Hyperplasies atypiques et carcinomes de l'endomètre de stade I chez la femme jeune désirant une grossesse : le traitement conservateur est-il envisageable ? Résultats d'une étude multicentrique française. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(1):27-33.
9. Zanetta G, Meni A, Brancatelli G, et al. Comparison of methods for monitoring young women with stage I borderline ovarian tumor after conservative surgery. *Minerva Ginecol* 2001;53(1 Suppl 1):10-1.
10. Morice P, Camatte S, El Hassan J, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75(1):92-6.
11. Fortin A, Hazout A, Thoury A, et al. Assistance médicale à la procréation après traitement conservateur d'une tumeur de l'ovaire invasive ou à la limite de la malignité. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(7-8):488-97.
12. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005;83(2):284-90.
13. Basille C, Olivennes F, Le Calvez J, et al. Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 2006;21(12):3241-5.
14. Fortin A, Morice P, Thoury A, et al. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril* 2007;87(3):591-6.
15. Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030-5.
16. Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2412-8.
17. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):1-7.
18. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):345-53.

A G E N D A

Arcachon-Palais des Congrès

XI^{èmes} Journées Nationales de la Société de Médecine de la Reproduction

4 & 5 juin 2009

- Atelier Biologie : les inséminations
 - OPK et HSO
 - Quand fixer des limites à l'AMP
- Désinfection des sondes endo-vaginales
 - Endométriose : Enjeux pratiques
 - La spermatogénèse
 - Grossesse pour autrui : Débat
 - Maladie abortive
- Conférences Plénières sur l'endocrinologie de demain
 - Le don d'ovocyte AMP pour couples sérodifférents
- OEstrogènes et oestradiol : du génome aux polymorphismes

XXVIII^{èmes} Journées Aquitaines de Perfectionnement en Reproduction Humaine

5 & 6 juin 2009

- Atelier Échographie Obstétricale :
Apport de l'échographie dans les situations obstétricales difficiles en Maternité de niveau I
 - Gynécologie de l'adolescente
- Actualités HPV 2009 : Cancer du col et vaccination
- Endoscopie Gynécologique. Les nouveaux outils : quels progrès ?
Concept, performances & apports validés
 - Actualité en Obstétrique

Renseignements: 05 56 48 50 79 – e.mail : IGF1@wanadoo.fr

Savoir prescrire les lubrifiants

MARIE VELUIRE

Gynécologue-obstétricien et sexologue

Prescrire un lubrifiant est relativement facile, encore faut-il cibler son indication et savoir ce que l'on peut en attendre.



Définitions et physiologie

- Le lubrifiant est un produit capable d'atténuer les frottements lors du rapport sexuel, aussi bien lors des caresses que lors du coït.
- La lubrification sexuelle facilite le glissement et est déclenchée chez l'homme comme chez la femme par l'excitation sexuelle. Des stimuli aussi variés qu'un toucher, un baiser, une odeur, des paroles, un souvenir érotique, forment un message sexuel adressé au cerveau qui va déclencher un réflexe d'excitation sexuelle provoquant une vasocongestion au niveau génital et entraîner lubrification et érection.
- Chez l'homme, cette lubrification est moins évidente que chez la femme. Lors de la montée de l'excitation sexuelle, les glandes para-urétrales et urétrales masculines produisent une sécrétion transparente s'apparentant à la glaire féminine.
- Chez la femme, la lubrification provient principalement du vagin, par un phénomène de transsudation des vaisseaux entourant le vagin. Les glandes péri-urétrales de Skène et les deux glandes de Bartholin ne délivrent qu'une très faible quantité de liquide comparativement à la lubrification

générée par le phénomène de transsudation vaginale. La lubrification vaginale est l'élément visible de l'excitation sexuelle de la femme, au même titre que l'érection chez l'homme.



Lubrification et trophicité vaginale féminine

- Il est très important de différencier la lubrification de la trophicité vaginale : la lubrification est un phénomène réflexe dû à l'excitation sexuelle alors que la trophicité vaginale est sous dépendance hormonale, en l'occurrence les œstrogènes.
- L'insuffisance de lubrification et la sécheresse vaginale sont donc deux phénomènes distincts, l'un sous dépendance psychique et l'autre sous dépendance hormonale. Mais malheureusement, ou heureusement, ces deux phénomènes distincts sont également très étroitement liés. En effet, la lubrification est d'autant plus facile et abondante que la paroi vaginale est bien trophique.
- On peut ainsi déterminer 3 facteurs influençant la lubrification : la capacité à déclencher et entretenir une excitation sexuelle, la trophicité du vagin et la fréquence d'utilisation de ce même vagin lors de rapports sexuels. Une femme en carence oestrogénique (en ménopause par exemple) qui ne fait plus

l'amour depuis quelques années aura beaucoup plus de difficultés à lubrifier à la reprise d'une vie sexuelle, qu'une femme dans les mêmes conditions de carence en œstrogènes mais qui n'a pas arrêté sa vie sexuelle : La lubrification est auto entretenue par la lubrification...

- Nous confondons souvent, ainsi que les patientes, sécheresse vaginale et insuffisance de lubrification vaginale, qui par ailleurs peuvent être associées ce qui rend l'interrogatoire encore plus pertinent.



Quand prescrire ?

> En posant des questions

Poser la question du « bien être » dans la vie sexuelle de manière systématique au même titre que la date des dernières règles ou de l'absence de mastodynies amènera de nombreuses femmes à évoquer des douleurs ou des brûlures pendant les rapports sexuels. Il est important alors de savoir s'il s'agit de douleurs orificielles à la pénétration, de douleurs à la pénétration profonde (qui orientent alors vers d'autres diagnostics), ou plus souvent de « sensations de brûlures » après plusieurs « va et vient » lors du coït, voire des brûlures en fin de pénétration vaginale.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettra alors de déterminer s'il s'agit d'une sécheresse vaginale par infection vaginale, par carence oestrogénique

(suites de couches, ménopause, ...) ou s'il s'agit d'une insuffisance d'excitation sexuelle compromettant la capacité lubrificatoire. Selon les résultats de l'enquête Sensuelle, près d'une femme sur deux appréhende d'avoir un défaut de lubrification et 7 femmes sur 10 en parleront à leur médecin.

> A l'occasion d'une infection vaginale

Au décours du traitement d'une infection vaginale, a fortiori si celle-ci a nécessité un traitement local récurrent, la prescription d'un lubrifiant associé à un œstrogène local permet le retour à une capacité de lubrification beaucoup plus rapide.

> Après un accouchement

L'appréhension des premières pénétrations vaginales après un accouchement associée à la carence hormonale du post partum entraîne très fréquemment une sécheresse vaginale et un défaut de lubrification. La visite post natale doit être l'occasion de parler de la vie sexuelle, voire de proposer systématiquement un lubrifiant en expliquant son utilité « transitoire ».

> En post ménopause

Chez une femme qui ne veut pas, ou ne peut pas recevoir de THM, une sécheresse vaginale va s'installer après quelques mois ou années, suivant l'uti-

lisation qu'elle a de son vagin. Cette sécheresse va retentir à plus ou moins long terme sur la capacité à lubrifier, la transsudation devenant moindre au fur et à mesure que diminue la vascularisation du vagin.

> Autres indications

Les radiothérapies et un certain nombre de chimiothérapie entraînent fréquemment une sécheresse vaginale qui retentira elle-même sur la difficulté à lubrifier souvent par manque d'excitation sexuelle.



Comment et quoi prescrire ?

Il existe 2 types de lubrifiants : ceux à usage ponctuel et immédiat et ceux à longue durée utilisable par anticipation.

■ Les lubrifiants à usage ponctuels

Les lubrifiants à usage ponctuels tels que Sensilube®, Taido®, Try®, Hydragel®, Ophrys® s'utilisent en cours de rapports sexuels pour favoriser le glissement. Il est toujours utile de rappeler aux patientes que le lubrifiant s'utilise aussi bien pendant les préliminaires qu'en cours de pénétration vaginale, et qu'il

vaut mieux l'appliquer sur la vulve mais également sur le pénis, le tout pouvant avoir lieu au cours de jeux érotiques. Ils sont incolores, non gras, ne tachent pas, n'ont aucune activité spermicide et peuvent s'utiliser avec un préservatif. Leur principal inconvénient est de sécher rapidement ; il est alors nécessaire d'en rajouter ce qui peut entraîner une pause pendant l'acte sexuel pas toujours bien vécue.

■ Les lubrifiants « longue durée »

Les lubrifiants « longue durée » tels que Saugella gel® ou Monasens® associent de l'acide hyaluronique à un agent gélifiant permettant une durée de lubrification plus longue. Ils sont alors utilisables aussi bien en cours de rapports sexuels qu'avant le rapport, permettant une non utilisation « visible » d'une aide à la lubrification, ce qui peut soulager un certain nombre de patientes susceptibles d'être honteuses de leur difficulté de lubrification.

Tous les lubrifiants peuvent également s'utiliser quotidiennement pour améliorer le confort vulvaire et vaginal, les lubrifiants longue durée ayant un effet de rémanence intéressant de l'ordre de 6 à 8 heures. ■

Conflits d'intérêts : oratrice occasionnelle

A G E N D A



Entretiens de Bichat

les Entretiens de Bichat
auront lieu :

**Du lundi 14 septembre au samedi 19 septembre
AU PALAIS DES CONGRES - PORTE MAILLOT**

Pour en savoir plus, rendez-vous sur www.entretiens-de-bichat.fr

Pour l'inscription des participants, contacter :
Les Entretiens Médicaux 36 av. Raymond Poincaré - 75016 Paris
Tel : 01 70 96 81 07 - email : info@lesentretiensmedicaux.com

Le point sur les anti-aromatases dans le cancer du sein

Résumé

Avec les inhibiteurs de l'aromatase, on entre dans une nouvelle réflexion sur la prise en charge des cancers du sein chez la femme en post-ménopause :

- leur mécanisme d'action ouvre de nouvelles voies;
- prévention des récidives précoces et surtout tardives
- traitement au long cours d'une maladie qui passe à la chronicité avec le souci de la qualité de vie et du coût;
- progrès vers la prise en charge "à la carte", et une ouverture possible vers la prévention.

Quels que soient actuellement les débats passionnés sur ses variations, l'incidence du cancer du sein est proche de 40 000 nouveaux cas par an. Associé à de réels progrès en terme de prise en charge, ceci amène la prévalence en France, autour de 400 000 patientes, faisant du cancer du sein une maladie chronique dont l'intérêt de la discussion tourne autour du risque de récurrence, de la qualité de vie et du poids médico-économique. Dans ce contexte, la distinction entre cancers du sein hormonaux positifs (2/3 des cas) ou négatifs est devenue un des éléments fondamentaux du pronostic et de la stratégie thérapeutique; et l'hormonothérapie est devenue une réflexion incontournable. En effet, en matière d'hormonothérapie, de nombreuses étapes ont été franchies, depuis la castration jusqu'à la révolution médicamenteuse survenue avec la découverte

BERNARD FLIPO , CÉCILE MUZELLE

Centre Antoine Lassagne, Nice

du tamoxifène puis des anti-aromatases. Nous nous proposons donc de sortir des raisonnements fondamentaux, pour dégager l'utilisation optimale des anti-aromatases dans les principales situations cliniques rencontrées quotidiennement.

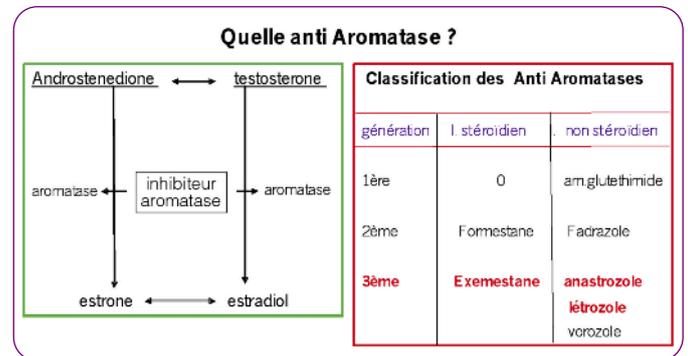


Figure 1 : Mécanisme d'action des anti-aromatases.

Mécanisme d'action

Dans l'objectif de prévenir une rechute locale ou à distance, les anti-aromatases permettent une diminution du taux d'oestrogènes circulants jusqu'aux limites de la détection. Ces molécules agissent par inhibition, au niveau adipocytaire, hépatocytaire et musculaire, de l'aromatase responsable de la synthèse des oestrogènes à partir des androgènes surrénaliens. En comparaison, le tamoxifène agit comme inhibiteur compétitif de l'oestradiol au niveau des récepteurs oestrogéniques. (Figure 1)

Mais, de par ce mécanisme d'action, les taux d'oestrogènes circulants à la limite de la détection ne peuvent être obtenus que si les ovaires sont au repos, ce qui explique que les anti-aromatases ne sont utilisés que chez la femme ménopausée.

Les molécules actuelles

Des différentes anti-aromatases, nous ne retiendrons ici que celles de troisième génération qui sont les plus puissantes et les plus sélectives. Parmi celles-ci, on distingue les anti-aromatases de type 1, de nature stéroïdienne, qui se lient sur le site d'action de l'aromatase, de façon irréversible: exemestane (Aromasine®), et les anti-aromatases de type 2, de nature non-stéroïdienne, qui agissent sur la réductase du cytochrome P450, co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire: anastrozole (Arimidex®) et létrozole (Fémar®).

Ce que l'on sait

> Les récepteurs hormonaux influencent le délai de rechute

> Les Anti Aromatases font TOUS mieux que le tamoxifène

- En adjuvant
- En métastatique
- En maladie localement évoluée (traitement d'induction)



Le statut des récepteurs hormonaux influence le délai de rechute

Lorsque l'on évoque le risque de rechute, on parle nécessairement de facteurs pronostiques. Il est prouvé que le statut des récepteurs hormonaux influence significativement le délai de rechute. En effet, en ce qui concerne les récurrences précoces, c'est à dire dans les 30 mois qui suivent la chirurgie, on retrouve un statut récepteurs aux oestrogènes positif dans 41,5% des cas. Ce chiffre atteint 78,4% pour les récurrences tardives. Les chiffres sont sensiblement les mêmes lorsque l'on étudie les récepteurs à la progestérone. Les récurrences tardives sont donc plus fréquentes dans la population présentant des récepteurs hormonaux positifs.



Les anti-aromatases font mieux que le tamoxifène

■ En situation adjuvante

En situation adjuvante, trois grands essais retrouvent une supériorité des anti-aromatases sur le tamoxifène. Dans l'étude ATAC, comparant le tamoxifène avec l'anastrozole, le bénéfice absolu s'amplifie à 4,8% à 100 mois. Au-delà des 5 ans, après arrêt du traitement, il persiste un bénéfice absolu de 4,8% à 100 mois. Dans l'étude BIG, le létrozole fait mieux que le tamoxifène, avec un bénéfice absolu de 2,6% à 5 ans sur la

Etude	AI	n	ORR (%)	Bénéfice clinique (%)	Time to progression	Time to treatment failure	Survie globale	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
Bonnetterre et al	anastrozole	1021	29 vs 27,1	57,1 vs 52	8,5 vs 7 (p=0,103)	-	-	-	-
Mouridsen et al	letrozole	907	32 vs 21 (p<0,001)	50 vs 38 (p<0,001)	9,4 vs 6	9 vs 5,7 (p<0,001)	34 vs 30	83 vs 75 (p=0,004)	62 vs 57 (p=0,025)
Paridaens et al	exemestane	382	43 vs 29	71 vs 66	-	10,9 vs 6,7 (p=0,04)	-	-	-

Tableau 1

Études	Effectif	Taux de réponse objective	Taux de conservation
PO24 (letrozole vs tamoxifène)	324	55% vs 36%	45% vs 35%
IMPACT (anastrozole vs tamoxifène)	330	37.2% vs 36.1%	44% vs 31%
PROACT (anastrozole vs tamoxifène)	451		43% vs 31%

Tableau 2

	RH - Adjuvant		Adjuvant		Stade avancé		Néo adjuvant	prolongation
	Front line	Switch	1ère ligne	2ème ligne				
Anastrozole	non	oui	non précisé	oui	oui	non	non	
Exemestane	non	non	oui	oui	oui	non	non	
letrozole	non	oui	non précisé	oui	oui	non	oui	

Tableau 3

survie sans récurrence, plus particulièrement sur les récurrences à distance et sur les patientes présentant un envahissement ganglionnaire. Dans l'étude IES, comparant 5 ans de tamoxifène à 2 ans de tamoxifène puis switch pour 3 ans d'exemestane, le bénéfice absolu en terme de survie sans récurrence à 5 ans est de 3,5%. Sur les 3 essais, seul l'essai IES a montré un bénéfice en survie globale.

■ En situation métastatique

Plusieurs études de niveau 3 (Bonnetterre et al, Mouridsen et al, Paridaens et al) ont comparé les trois molécules anti-aromatases au tamoxifène en première ligne métastatique. Toutes retrouvent une supériorité des anti-aromatases en terme de bénéfice clinique et de temps sans progression, voire en terme de survie globale pour le létrozole. (Tableau 1)

En seconde ligne métastatique, après échec du tamoxifène, l'étude de Rose et al, comparant le létrozole et l'anastrozole, met en évidence des résultats comparables pour ces deux molécules, avec un taux de réponse globale de 17%.

■ En traitement d'induction (pas d'AMM pour l'instant)

Les trois anti-aromatases ont fait l'objet d'essais comparatifs avec le tamoxifène (PROACT, IMPACT, PO24). Ces essais sont concluants en terme de réponse objective et de taux de chirurgie conservatrice. (Tableau 2)

Il est important de noter qu'une étude comparant l'exemestane et l'anastrozole versus un traitement de chimiothérapie, chez les patientes ménopausées, récepteurs hormonaux positifs, à facteurs de prolifération peu importants (Semiglazov VF 2007) montre une

meilleure réponse dans le groupe anti-aromatases, avec des effets secondaires bien moindres.

■ Les AMM (Tableau 3)

Il doit être noté que les prix sont sensiblement les mêmes pour ces trois molécules. Les génériques seront bientôt commercialisés, à commencer par le plus ancien (l'anastrozole).

■ Effets secondaires

- **Dyslipidémies et événements cardiovasculaires** : Les anti-aromatases ont globalement de moins bons résultats que le tamoxifène, que cela soit dû à un effet délétère propre, ou à l'absence de l'effet bénéfique du tamoxifène. Il faut cependant noter un avantage, parmi les anti-aromatases, pour l'exemestane, du fait de sa nature stéroïdienne. Il est recommandé de **réaliser un bilan lipidique à l'instauration du traitement, puis tous les 2 ans.**

- **Toxicité osseuse et ostéo-articulaire** : Tous les essais comparant les anti-aromatases au tamoxifène ou à un placebo retrouvent une perte de la densité osseuse et un taux de fracture plus élevé. Il est donc nécessaire de **réaliser une ostéodensitométrie (DO) en début de traitement, puis tous les 2 à 5 ans si un risque est confirmé à la 1^{ère} DO.** De même le problème des arthralgies reste une constante pour les trois molécules. Mais l'étude ALIQUOT, comparant l'anastrozole et le letrozole montre que la moitié des patientes présentant des douleurs articulaires éprouve un bénéfice en changeant de molécule.

- Plusieurs publications se sont penchées sur le retentissement des anti-aromatases en terme de qualité de vie. Ces études rendent bien compte du caractère objectif des pathologies gynécologiques (moins de métrorragie et de pathologie endométriale, mais

plus de sècheresse vaginale en comparaison avec le tamoxifène) et du caractère subjectif du vécu (bouffées de chaleur et baisse de la libido très variables).

Ces effets secondaires, notamment les troubles gynécologiques et les douleurs ostéo-articulaires, sont un facteur majeur de défaut de compliance et doivent être expliqués à la patiente afin d'améliorer l'observance.

▶▶▶▶

Ce que l'on va savoir : les études en cours

- quelle molécule pour quelle indication ?
- Quelle durée de traitement ?
- Pour quelle patiente ?
- Pour la prévention ?

Quelle molécule utilisée pour quelle indication ?

L'étude MA 27, menée par le National Cancer Institute of Canada, compare les deux classes d'anti-aromatases, en comparant l'exemestane au letrozole, sur une population de 6389 patientes. L'étude FACE compare les deux anti-aromatases non-stéroïdiennes (letrozole-anastrozole), sur une population de 4000 patientes en traitement d'induction, donc avec une cible évaluable.

Enfin l'étude Z1031 de l'American College of Surgery Oncologic Group, est la première étude à proposer une comparaison frontale des 3 anti-aromatases, sur cible, chez 375 patientes ménopausées présentant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs.

Quelle durée de traitement ?

L'étude MA 17 compare l'utilisation de létrozole versus placebo, en traitement prolongé après 5 ans de tamoxifène. Les résultats retrouvent une amélioration aussi bien en terme de bénéfice absolu (6%), qu'en terme de récurrence (4,6%). Et il semble qu'il y ait un bénéfice modeste mais vrai de 0,4% sur la survie globale.

La poursuite de l'essai ATAC nous permettra d'avoir un suivi des résultats après arrêt de l'anastrozole au bout des 5 ans. Le suivi actuel retrouve un bénéfice croissant, avec un bénéfice absolu de 4,8% à 100 mois, c'est à dire plus de 3 ans après l'arrêt du traitement.

Pour quelles patientes ?

Actuellement, les anti-aromatases ne sont utilisées que chez les **femmes ménopausées, présentant un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs.** Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène reste l'hormonothérapie de référence et la seule ayant l'AMM. Mais deux essais sont en cours pour évaluer l'association exemestane-analogues de la LH-RH chez les patientes non ménopausées.

Qu'en est-il du traitement préventif ?

Autorisée aux Etats-Unis, par tamoxifène, l'hormono-prévention trouve sa première justification dans le traitement adjuvant des cancers du sein,

en prévention de l'atteinte contralatérale. Situation pour laquelle les anti-aromatases ont démontré leur efficacité. Actuellement, l'hormono-prévention n'est pas autorisée en France, compte-tenu de la balance bénéfique/risque. Mais trois essais étudiant les anti-aromatases en préventif, sont en cours, dont l'essai LIBER-ONCO 03 diligenté par l'INCA et la FNCLCC sur les femmes à haut risque porteuses de la mutation BRCA1 et BRCA2, comparant le letrozole à un placebo. Il y a aussi la MAP 3 en préventif avec exemestane vs placebo, également chez des femmes à haut risque.



Conclusion... provisoire

(à suivre prochainement : "La prescription des anti-aromatases au quotidien")

En terme de traitement du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs, chez les patientes ménopausées, le bénéfice apporté par les anti-aromatases en terme d'efficacité thérapeutique par rapport au tamoxifène n'est plus à prouver, quelle que soit la situation clinique. En revanche, il reste à définir les séquences de traitement et les durées de traitement idéal, la place de chacune des trois molécules en

terme de résultats et de tolérance, et leurs indications préférentielles dans les différentes situations cliniques. Des études nous permettront également de définir les facteurs prédictifs de bonne réponse clinique et ceux d'une moins bonne tolérance.

Remerciements

Merci aux Prs M. Namer ; J.M. Ferrero et au Dr J.P. Guastalla ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov V, et al : the relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in post menopausal women with ER + breast cancer. *J Clin Oncol ASCO proceedings* -2004
- 2- Abrial C, Mouret reynier MA, Cure H et al : neoadjuvant endocrino therapy in breast cancer. *Breast* 15 (1),9-19 (2006)
- 3- Carpenter R; EJSO 34 (2008) 746-55: Choosing early adjuvant therapy for post menopausal women with hormone sensitive breast cancer: Aromatase inhibitor versus tamoxifen
- 4- Andrea Eise, Maureen Trudeau Wendy Shelley and al, *Cancer treatment review* (2008) 34, 157-74 : Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: systematic review.
- 5- Dixon JM, Renshaw L Young O et al : anastrozole and letrozole, an investigation and comparison of quality of life, tolerability and morbidity. *Breast Cancer Res. Tr.* 100, S 24(2006)
- 6- The ATAC trialists group :effect of Anastrozole and tamoxifene as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100 month analysis of the ATAC trial : *Lancet Oncol.* 2008; 9: 45-53
- 7- Dixon JM: prospects of neoadjuvant aromatase inhibitor therapy in breast Cancer . *Expert Rev. Anticancer Ther.* 8(3), 453-463 (2008)
- 8- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
- 9- Kadri Altuntag, Nuhad K. Ibrahim . Aromatase Inhibitors in breast cancer : an overview. *The Oncologist* 2006;1 : 553-562
- 10- MauriacL Debled M, Durand M. Hormonothérapie neo adjuvante : 27èmes journées de la SFSPM Avignon – 2007
- 11- Nancy U, Lin and Eric P. Winer: Advances in adjuvant Endocrine therapy for post menopausal Women. *Jou. Of Clinic. Oncol.* -26 (5) 798-805 (2008)
- 12- Bundred NJ. Effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *British Journal of cancer* (2005) 93- (1) 523-527
- 13- Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, eand al. Predictors of early relapse in post menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the big 1-98 tria. *Annals of oncology* 18:859-867; 2007
- 14- Rouzier R. Surveillance des femmes soous anti aromatases. *Reflexions en gynécologie – obstétrique N°1* (1) 34-36 (2008)
- 15- Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A. and al . An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer : comparison of the aromatase inhibitors letrozole and tamoxifène. *European Jour. Of Cancer* 39 (2003); 2318-2327
- 16- Namer M., Hery M., Serin D., Spielmann M., Gligorov J., *Cancer du sein ; compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie de Saint Paul de Vence* (2007); Springer Editeur.
- 17- Smith IE., Dowsett M., Ebbs SR., and al. Neoadjuvant treatment of post menopausal breast cancer with Anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate pre operative Anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double blind randomized trial . *Journal of clinical oncology* 23 (22) 1-9 – 2005-.
- 18- Derzko C., Elloitt S Lamb W. Management of sexual dysfunction in post menopausal breast cancer patients takink adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Current oncology – vol 14,* (1) S20-S40
- 19- Nabholz JM., Gligorov J., Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006; 29(9): 548-56
- 20- Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S., and al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as pre operative therapy in post menopausal women with hormone receptor-positive breast cance (PROACT) *Cancer may* 2006 vol 106- (10) 2095-2103
- 21- McCloskey E.V., Hannon R., Lakner G., . *European Journal of Cancer* 43 (2007) 2523-2531 Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: result of an open randomized, multicenter study of letrozole, exemestane and Anastrozole in healthy post menopausal women.
- 22- Parton M., Smith I.E., Controversies in the management of patients with breast cancer adjuvant endocrine therapy in pre menopausal women . *Journal of Clin. Onco.* 2008; 28 (5) 745-752

