



DCEM3

GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

TOME 2

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

ABOUDA HS., ABIDI R., ACHOUR R., AOUINTII., ARFAOUI R., ATTIA L., AYACHI A., BEN AISSIA N., BEN AMOR A., BEN HAMOUDA S., BEN HMID R., BOUDAYA F., BOUGUERRA B., BOUYAHYA M., BRAHEM M., CHANNOUFI B., CHARFI L., CHELLI D., CHIBANIM., DIMASSI K., DRISS M., EL AIDLI S., EL FEKIHCH., FADHLAOU A., FERCHIOU M., FERJAOU A., HNIFI CH., HSAYAOU N., KDOUS M., KHELIFI O., KOCHBATI L., MAHJOUB S., MALEK M., MATHLOUTHI N., MBARKI CH., MESSOUDI L., MEZGHANI S., MKAOUER L., MOURALI M., MRAZGUIA CH., NASR CH., NEJI K., OUESLATI H., RACHDI R., SLIMANI O., TRIKI A., YOUSSEF A., ZARRAA S., ZHIOUA F.

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021-2022

www.fmt.rnu.tn

PLAN

Le cycle menstruel	Gynécologie	3
Les avortements	Gynécologie	13
La grossesse extra-utérine	Gynécologie	24
Les fibromes utérins	Gynécologie	33
Les infections génitales	Gynécologie	43
Les algies pelviennes	Gynécologie	51
La contraception hormonale	Gynécologie	55
Contraception non hormonale	Gynécologie	63
Exploration du couple infertile	Gynécologie	70
Aménorrhées	Gynécologie	80
Ménopause	Gynécologie	93
Prolapsus génito-urinaires	Gynécologie	107
Grossesse molaire	Gynécologie	114
Tumeurs bénignes de l'ovaire	Gynécologie	118
Le cancer de l'ovaire	Gynécologie	124
Anatomie Pathologique de l'ovaire	A.pathologique	133
Le cancer du col de l'utérus	Gynécologie	142
Anatomopathologie du cancer du col de l'utérus	A.pathologique	153
Traitement du cancer du col de l'utérus	Radiothérapie	160
Le cancer de l'endomètre	Gynécologie	166
Anatomie pathologique du corps de l'utérus	A.pathologique	172
Les mastopathies bénignes	Gynécologie	176
Anatomie pathologique du sein (Pathologie bénigne)	A.pathologique	188
Le cancer du sein	Gynécologie	194
Imagerie de la pathologie mammaire	Radiologie	201
Anatomie pathologique du sein (Pathologie maligne)	A.pathologique	209
Traitement du cancer du sein	Radiothérapie	216
Dépistage des cancers gynécologiques	Gynécologie	221

LE CYCLE MENSTRUEL

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Décrire la folliculogénèse.
- Tracer les courbes de sécrétion des hormones hypophysaires et ovariennes au cours d'un cycle menstruel normal.
- Citer les mécanismes de régulation du cycle menstruel.
- Décrire les modifications de l'endomètre au cours d'un cycle menstruel normal.
- Énumérer les modifications cycliques des organes cibles.
- Indiquer pour les différents dosages hormonaux, la date du prélèvement et les taux normaux.
- Pratiquer un examen d'évaluation de la glaire cervicale.
- Énumérer les anomalies du cycle menstruel.
- Citer les applications cliniques de l'évaluation du cycle menstruel.

INTÉRÊT DU SUJET

Le fonctionnement de l'appareil génital de la femme est caractérisé, entre la puberté et la ménopause, par une évolution cyclique avec transformation d'un phénomène continu qui est la croissance folliculaire en un événement alternatif qui est l'ovulation, en général unique survenant théoriquement tous les 28 jours.

Ce fonctionnement cyclique résulte d'une sécrétion hormonale, elle-même cyclique, avec une intrication très étroite entre les fonctions exocrine et endocrine de l'ovaire et une régulation neuroendocrinienne assez complexe.

Le couple hormonal Estradiol – Progestérone, par son action à la fois agoniste et antagoniste sur les organes cibles, va assurer l'essentiel de toutes les modifications cycliques. Le but est de préparer l'organisme à la survenue d'une grossesse, et en l'absence de celle-ci, d'assurer l'eutrophie de l'ensemble de l'appareil génital féminin.

I- DEFINITION

Le cycle menstruel est la succession d'un ensemble de phénomènes physiologiques qui intéressent l'appareil de reproduction féminin et qui se répètent régulièrement en dehors des périodes de grossesse, de la puberté à la ménopause, du début d'une menstruation au début de la menstruation suivante, pendant une durée moyenne de 28 jours.

II- CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DU CYCLE MENSTRUEL

Par convention, le premier jour du cycle est le premier jour des règles.

Les premières règles appelées ménarche surviennent à un âge variant entre 10 et 16 ans, en moyenne vers 13 ans.

La durée du cycle menstruel varie en fonction de l'âge : à la période post-pubertaire, qui correspond aux 5 à 7 années qui suivent la ménarche, on assiste à un raccourcissement progressif de la durée des cycles qui passent de 33 à 30 jours environ. Entre 20 et 40 ans, les cycles durent 25 à 30 jours.

À la période périménopausique, les cycles s'allongent, rarement ils deviennent courts.

La disparition des menstruations correspond à la ménopause qui survient à un âge moyen de 50 ans. Le diagnostic de la ménopause est rétrospectif : il est affirmé après une aménorrhée d'au moins un an.

L'existence d'une ovulation définit deux phases dans le cycle menstruel :

- Une phase folliculaire, qui précède l'ovulation.
- Une phase lutéale qui succède à l'ovulation, et dont la durée est relativement constante de 14 jours.

A - HISTOIRE D'UN FOLLICULE

L'histoire d'un follicule se résume en 6 points :

1) LE FOLLICULE PRIMORDIAL :

Le pool de follicules ovariens au repos est représenté par des follicules primordiaux localisés sous la coque ovarienne (figure I). Ce type de follicule comporte un ovocyte entouré par une couche unique de cellules de la granulosa et une membrane basale. L'ovocyte est en méiose arrêtée en prophase, son diamètre est de 15 μm .

2) LE FOLLICULE PRIMAIRE :

Il est caractérisé par :

- La taille de l'ovocyte va augmenter pour atteindre 100 μm de diamètre.
- Apparition de récepteurs de la FSH au niveau des cellules de la granulosa.
- Apparition de récepteurs de l'œstradiol au niveau des cellules de la granulosa.
- Apparition de récepteurs des androgènes. Les androgènes sont susceptibles de provoquer une dégénérescence des cellules de la granulosa et une atrophie folliculaire.
- Apparition de la thèque interne.
- Le follicule primaire n'est pas sous la dépendance des gonadotrophines.

3) LE FOLLICULE SECONDAIRE :

- Sa différenciation est sous la dépendance de FSH et LH.

Le follicule secondaire est caractérisé par :

- La formation de liquide folliculaire.
- L'induction d'enzymes d'aromatisation au niveau des cellules de la granulosa.
- Apparition de récepteurs de LH au niveau des cellules de la granulosa et de la thèque et apparition de récepteurs de Prolactine et des prostaglandines.

Ainsi, les cellules de la thèque synthétisent des androgènes ($\Delta 4$ androstènedione) et une faible quantité d'estrogènes, sous l'action de la LH. Les cellules de la granulosa subissent l'action de FSH qui stimule l'activité d'aromatisation et donc la transformation de $\Delta 4$ androstènedione en œstradiol. L'augmentation de l'œstradiol entraîne le développement du liquide folliculaire et la multiplication des cellules de la granulosa.

4) LE FOLLICULE DOMINANT :

Vers le 6^{ème} jour du cycle, un follicule secondaire devient le follicule dominant. Les autres follicules présents sur les deux ovaires s'atrophient (figure I).

Le follicule dominant va croître de 2 mm par jour jusqu'à atteindre un diamètre de 18 à 25 mm. Son liquide folliculaire contient de l'œstradiol, des androgènes et de la progestérone en très faible quantité.

5) LE FOLLICULE DE DE GRAAF :

C'est un follicule en période préovulatoire immédiate. Il subit plusieurs modifications : augmentation de volume, la granulosa comporte plusieurs couches de cellules, apparition d'un cumulus.

Le follicule mesure 18 à 25 mm de diamètre.

Au niveau de l'ovocyte du follicule de De Graaf, la reprise de la méiose est un événement majeur. La première division transforme l'ovocyte tétraploïde en une cellule diploïde avec expulsion du globule polaire. Le 2^{ème} globule polaire sera formé si un spermatozoïde a pénétré dans l'œuf. La reprise de la méiose est sous la dépendance des gonadotrophines.

6) L'OVULATION :

Le follicule de De Graaf fait effraction sous la corticale de l'ovaire, au niveau du stigma, et se rompt. L'ovocyte est libéré, il est rapidement récupéré par le pavillon de la trompe.

Les cellules de la granulosa et de la thèque interne se transforment rapidement en cellules lutéales, ce qui donne formation au corps jaune (figure I).

Le corps jaune sécrète l'œstradiol et la progestérone. Il dégénère en l'absence de grossesse, ce qui entraîne une hémorragie de privation.

B - DYNAMIQUE DU DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE

Le développement folliculaire se déroule en 3 phases : recrutement, sélection et dominance.

1 - LE RECRUTEMENT :

Il commence 85 jours avant l'ovulation. Il intéresse une quinzaine de follicules. Cette cohorte de follicules va synthétiser l'œstradiol à partir des androgènes de la thèque interne par aromatisation stimulée par FSH. Le recrutement se termine vers le 5^{ème} jour du cycle.

2 - LA SÉLECTION :

Parmi le groupe de follicules recrutés, un seul est élu. Il est morphologiquement identique aux autres, mais il est plus performant par :

- * L'intensité de l'aromatisation, la production d'œstradiol, le contenu en cellules de la granulosa, sa richesse en récepteurs de FSH, la qualité de son liquide folliculaire avec un rapport œstradiol/androgènes élevé ce qui lui évite l'atrésie, la richesse de sa vascularisation.

3 - LA DOMINANCE :

Elle apparaît vers le 8^{ème} jour du cycle. Un follicule dominant interdit le développement de tous les autres follicules. S'il est détruit, aucun autre follicule ne peut le remplacer et il n'y aura pas d'ovulation.

Le follicule dominant sécrète beaucoup d'œstradiol. Un pic d'œstradiol induit en 6 à 12 heures un pic de FSH et surtout de LH. Le pic de LH déclenche 36 heures après, l'ovulation, vers le 14^{ème} jour du cycle.

Le pic de LH entraîne :

- Une augmentation importante du volume folliculaire. La libération de prostaglandines permet par réaction enzymatique la lyse de la paroi folliculaire.
- La maturation finale de l'ovocyte qui reprend sa méiose.

La rupture folliculaire est précédée par une lutéinisation à minima des cellules de la granulosa entraînant la sécrétion d'une faible quantité de progestérone, qui joue probablement un rôle dans le déclenchement du pic de LH.

Au total, la folliculogénèse est marquée par le phénomène d'atrésie qui frappe 99 % des follicules. Sur 400000 follicules primordiaux présents à la puberté, 400 à 500 seulement seront ovulés au cours de la vie génitale.

IV- CONTRÔLE HORMONAL DE LA MATURATION FOLLICULAIRE.

A - MODIFICATIONS HORMONALES.

1 - L'HYPOTHALAMUS :

L'hypothalamus sécrète le GnRH (Gonadotrophins Releasing Hormone). C'est un décapeptide dont la demi-vie est très courte, 4 minutes environ. Sa sécrétion est pulsatile. Il commande les sécrétions de FSH et de LH.

À la phase folliculaire, les pulses sont de faible amplitude, ils surviennent toutes les heures. Cela entraîne la libération de FSH. À la période préovulatoire, la concentration en GnRH augmente, responsable vraisemblablement du pic de LH. À la phase lutéale, les pulses de GnRH sont de grande amplitude, ils surviennent toutes les deux heures, d'où la libération de LH.

2 - L'HYPOPHYSE :

Parmi les hormones sécrétées par l'hypophyse :

- * L'hormone folliculo-stimulante (FSH) : C'est une hormone polypeptidique dont l'élévation au cours de la première phase du cycle menstruel entraîne une croissance folliculaire. Son pic préovulatoire est moins élevé que celui de LH (figure II). À la période prémenstruelle, le taux de FSH s'élève pour permettre le recrutement folliculaire.
- * L'hormone lutéinisante (LH) : C'est une hormone polypeptidique. La LH est l'hormone de l'ovulation. Son pic préovulatoire est provoqué par une estradiolémie supérieure à 200 pg/ml qui dure 50 heures. Il est le plus souvent nocturne (vers 3 heures du matin) et précède de 36 heures l'ovulation (figure II).

La prolactine (PRL) : La sécrétion de la prolactine est sous contrôle hypothalamique, notamment par un tonus dopaminergique inhibiteur. Une prolactinémie supérieure à 20 ng/ml peut induire des troubles de l'ovulation.

3 - LES OVAIRES :

- 17 β œstradiol : Il est sécrété par les cellules folliculaires. Son taux est de 50 pg/ml au début de la phase folliculaire, il atteint 300 pg/ml un à deux jours avant l'ovulation, et passe à près de 100 pg/ml en phase lutéale (figure II).
- La progestérone : Son taux est de 1 à 4 ng/ml lorsque commence le pic de LH, elle est alors sécrétée par les cellules du cumulus.

Après l'ovulation, la progestérone est sécrétée par le corps jaune, son taux est de 8 à 10 ng/ml (figure II).

- L'inhibine : C'est une hormone produite par les cellules de la granulosa. Elle inhibe la sécrétion de FSH d'où réduction de l'aromatisation, élévation des androgènes et atrésie folliculaire.

B - RÉGULATION

La régulation du cycle menstruel est assez complexe. Certains intervenants ne sont pas identifiés ou ont un rôle mal défini. Quoiqu'il en soit, on sait que le recrutement folliculaire se fait à la fin du cycle précédant, essentiellement sous l'action de FSH.

La FSH stimule l'aromatisation des androgènes produits par la thèque interne en œstradiol au niveau de la granulosa.

L'élévation de l'œstradiol entraîne une baisse de la FSH (rétrocontrôle négatif).

En fin de phase folliculaire, un taux d'œstradiol supérieur à 200 pg/ml pendant 50 heures entraîne un pic de LH (rétrocontrôle positif).

Le pic de LH déclenche l'ovulation après 36 heures.

Après l'ovulation, le follicule se transforme en corps jaune qui sécrète de l'œstradiol et de la progestérone.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse 48 heures avant la fin du cycle d'où baisse de l'œstradiol et de la progestérone. Il s'ensuit une élévation de la FSH (rétrocontrôle positif) et une desquamation de l'endomètre amenant les règles.

(Figure II)

V- MODIFICATIONS CYCLIQUES DES ORGANES CIBLES.

Les modifications constatées au niveau de plusieurs organes au cours du cycle menstruel se font sous l'action de l'œstradiol et de la progestérone.

L'œstradiol stimule la formation de récepteurs de l'œstradiol et de la progestérone. Ainsi la progestérone n'exerce ses effets qu'après l'action de l'œstradiol.

La progestérone est un anti-estrogène : elle diminue les récepteurs de l'œstradiol et de la progestérone, et elle stimule la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme qui transforme l'œstradiol en estrone (estrogène très faible).

A - ENDOMÈTRE.

1 - PHASE DE DESQUAMATION :

Elle correspond aux jours des règles ou menstruations. Le terme menstruation provient du latin : menstrua, mensis « mois ».

Il s'agit d'un phénomène physiologique caractérisé par un écoulement sanguin périodique d'origine utérine, se produisant chez la femme lorsqu'il n'y a pas eu de fécondation, de la puberté à la ménopause.

La menstruation correspond à la desquamation de la couche superficielle de l'endomètre, en rapport avec la cessation du fonctionnement du corps jaune. Les menstruations durent normalement 2 à 7 jours. Leur abondance est inférieure à 80 ml.

2 - PHASE PROLIFÉRATIVE :

Elle s'étend de la fin des règles à l'ovulation. On assiste à une régénération de l'endomètre avec développement des glandes et du chorion.

3 - PHASE SÉCRÉTOIRE :

Au cours des 48 heures qui suivent l'ovulation, les cellules glandulaires augmentent de taille et contiennent de nombreuses vacuoles de glycogène, les glandes sont tortueuses, les vaisseaux sont abondants et spiralés, le chorion est le siège d'un début d'œdème. Dans les 4 à 5 jours suivants, le glycogène est libéré dans la lumière des glandes qui atteignent leur maximum de leur développement, de même que les vaisseaux. Le chorion se prédécidualise avec œdème et gonflement des cellules.

B - MYOMÈTRE.

L'œstradiol stimule la synthèse protéique dans le muscle utérin ainsi que les contractions utérines.

La progestérone diminue voire supprime les contractions utérines.

C - GLANDES ENDOCERVICALES.

Elles sécrètent la glaire cervicale. L'abondance, la filance et la transparence de la glaire augmentent sous l'action des estrogènes, elles sont maximales en période préovulatoire. Après l'ovulation, la progestérone inhibe la glaire qui devient opaque, épaisse et imperméable aux spermatozoïdes.

D - GLANDE MAMMAIRE.

L'œstradiol induit une différenciation et un développement des canaux galactophoriques.

La progestérone agit à la fois en synergie et en antagonisme avec l'œstradiol. Comme action synergique, on peut citer la différenciation de la partie distale du galactophore en acinus. En antagonisme avec les estrogènes, la progestérone entraîne une diminution de l'action mitotique des estrogènes sur la partie proximale des galactophores. La progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les estrogènes d'où une diminution des phénomènes œdémateux cycliques.

E - AUTRES MODIFICATIONS.

La progestérone induit une élévation de la température centrale de 0,5 °C environ.

VI- EXPLORATION DU CYCLE MENSTRUEL

A - COURBE DE TEMPÉRATURE.

Le principe de la courbe de température repose sur le fait que la progestérone augmente la température centrale de quelques dixièmes de degrés Celsius.

La température centrale est prise avec le même thermomètre, par voie rectale ou vaginale, tous les jours au réveil le matin avant toute activité physique. La courbe est établie sur un papier avec en abscisses les jours et en ordonnées la température.

Une courbe de température normale (figure III) est caractérisée par un décalage de la température qui augmente de 0,5 °C environ vers le 14^{ème} jour du cycle, et un plateau thermique de durée supérieure ou égale à 11 jours et correspondant à la deuxième phase du cycle menstruel. Classiquement, le nadir correspond à l'ovulation. En fait, le contrôle échographique a permis de voir que l'ovulation est possible jusqu'à 5 jours après ce point.

La courbe de température permet de suspecter :

- Une anovulation : la courbe est plate.
- Une insuffisance en progestérone : le plateau thermique est de courte durée.
- Une grossesse : le plateau thermique persistant.

B - DOSAGES HORMONAUX.

Le dosage plasmatique radio-immunologique est la technique de référence. Les principaux dosages sont résumés sur le tableau N° 1. Pour les valeurs normales, il faut se fier aux normes du laboratoire ayant réalisé le dosage.

C - ÉTUDE DE LA GLAIRE CERVICALE.

La glaire est étudiée en période préovulatoire immédiate, généralement dans un contexte de stérilité.

La technique est simple : un spéculum est posé sans lubrifiant. Le col utérin est repéré puis débarrassé de ses sécrétions. On note la perméabilité de l'orifice externe du col et l'abondance de la glaire. On prélève de la glaire avec une pince longue pour étudier sa filance et sa transparence. Puis on étale sur lame, on laisse sécher et on étudie la cristallisation au microscope. À la fin, on établit le score d'Insler comme indiqué sur le tableau N° 2. Plus le score est bas et plus la glaire est pauvre ou mauvaise, hostile à la pénétration des spermatozoïdes, et témoignant d'un problème cervical ou d'un déficit en œstradiol.

D - MONITORAGE ÉCHOGRAPHIQUE DE L'OVULATION.

C'est la pratique d'une échographie endovaginale un jour sur deux dès le 8^{ème} jour du cycle en vue d'étudier la croissance folliculaire et évaluer l'état de l'endomètre. Le follicule apparaît comme une image anéchogène arrondie. Dès que sa taille atteint 15 mm, le monitoring peut être quotidien.

L'ovulation est diagnostiquée rétrospectivement lorsque l'image du follicule disparaît.

E - AUTRES EXAMENS

De nombreux autres examens peuvent être pratiqués. On peut citer :

- Biopsie de l'endomètre : elle est réalisée vers le 22^{ème} jour du cycle, elle dépiste une insuffisance lutéale lorsque l'endomètre est en retard de plus de deux jours par rapport à la date théorique du cycle.
- Coelioscopie : Elle est surtout indiquée dans un contexte d'infertilité.

La liste des anomalies possibles du cycle menstruel est longue. L'identification de la cause suppose un interrogatoire précis, un examen clinique méthodique et le recours parfois à certaines explorations paracliniques.

A - ANOMALIES DU RYTHME MENSTRUEL.

Il faut opposer, grâce à l'étude de la date 6 à 12 dernières menstruations :

- Les anomalies régulières : où les cycles sont généralement ovulatoires.
- Les anomalies irrégulières : qui témoignent de troubles de l'ovulation à explorer.

1 - LES CYCLES COURTS :

Ils ont une durée inférieure à 25 jours. La courbe de température établie sur 3 cycles et les dosages hormonaux aident à identifier :

- * Un raccourcissement de la phase folliculaire : La phase lutéale est normale, elle dure 12 à 14 jours. Il n'y a pas de traitement sauf en cas de stérilité où on peut recourir à la stimulation de l'ovulation.
- * Un raccourcissement de la phase lutéale :

La phase lutéale est courte, inférieure à 10 jours.

Il existe une hyper-estrogénie relative comme en témoignent les ménorragies, le syndrome prémenstruel et l'infertilité par défaut de nidation souvent associés. Les causes varient selon qu'il s'agit de troubles relevés en période post pubertaire (immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien), en période préménopausique (troubles de la réceptivité ovarienne) ou en période d'activité génitale (ovaires polykystiques, hyperprolactinémie.).

Le traitement est celui de la cause. Les progestatifs sont utiles en 2^{ème} phase du cycle.

2 - LES ALLONGEMENTS DU CYCLE :

• Allongements réguliers :

Les cycles sont réguliers, de 32 à 40 jours. Il n'y a pas de traitement sauf en cas d'infertilité où on a recours à l'induction de l'ovulation ou l'amélioration de la glaire par des estrogènes à action locale.

• Allongements irréguliers :

Les cycles sont de plus de 32 jours, irréguliers dans leur durée. Parfois, c'est une spanioménorrhée avec 4 à 6 cycles par an. Cette anomalie correspond en général à une dystrophie ovarienne. Cliniquement, il existe une infertilité, des signes d'hyper-estrogénie, des signes d'hyper-androgénie et des ovaires gros à l'examen. La LH plasmatique est élevée, la FSH plasmatique est normale ou basse. Le traitement fait appel à un blocage ou une stimulation des ovaires en fonction du désir de grossesse.

B - ANOMALIES DES MENSTRUATIONS.

1 - AMÉNORRÉE : C'est l'absence de survenue des menstruations. L'anomalie peut être neurologique, ovarienne ou au niveau des voies génitales. L'aménorrhée peut être :

- **Primaire** : les règles ne sont jamais survenues chez une fille en âge d'être réglée (18 ans pour la majorité des auteurs).
- **Secondaire** : disparition des règles pendant plus de trois mois chez une femme antérieurement bien réglée. Il faut exclure dans ce cas une grossesse.

2 - ANOMALIES DE DURÉE DES MENSTRUATIONS :

- * Hypoménorrhée : règles trop courtes (< 3 jours).
- * Hyperménorrhée : règles trop prolongées (> 8 jours).

3 - ANOMALIES DE L'ABONDANCE DES MENSTRUATIONS :

- * Oligoménorrhée : règles trop peu abondantes. La synéchie est une cause possible.
- * Polyménorrhée : règles trop abondantes.

4 - MÉNORRAGIES :

Ce sont des règles plus abondantes en durée et en quantité (hyper-polyménorrhée).

Les causes peuvent être organiques (fibrome sous-muqueux par exemple), fonctionnelles (hyperplasie de l'endomètre) ou générales (maladie de Willebrandt).

C - MÉTRORRAGIES.

C'est un saignement anormal d'origine utérine, sans rapport avec les règles.

Les métrorragies imposent toujours la recherche d'une cause organique (gravidique, tumorale ou infectieuse). Une cause fonctionnelle est possible, mais représente un diagnostic d'élimination.

VIII- APPLICATIONS CLINIQUES.

A - EN INFERTILITÉ.

- * Rapports sexuels programmés
- * Induction et stimulation de l'ovulation...

B - EN CONTRACEPTION

- * Méthode du calendrier
- * Méthode de la glaire (Billings)
- * Méthode de la température
- * Méthode sympto-thermique (température + glaire)

IX- CONCLUSION

Le fonctionnement cyclique de l'appareil génital féminin nécessite une parfaite synchronisation entre les différents éléments impliqués dans la mécanique menstruelle.

Un système aussi complexe comporte le risque permanent de voir son fonctionnement perturbé. Le cycle menstruel est donc un ensemble physiologique d'une grande fragilité.

La connaissance des mécanismes neuroendocriniens du cycle menstruel normal permet de mieux appréhender les perturbations des fonctions hypothalamo-hypophyso-ovariennes.

ÉVALUATION FORMATIVE

I- QCM : Indiquer la ou les propositions exactes :

Le follicule secondaire est caractérisé par :

- A. La formation de liquide folliculaire.
- B. Apparition de récepteurs de FSH au niveau des cellules de la granulosa.
- C. Apparition de récepteurs de LH au niveau des cellules de la granulosa et de la thèque.
- D. Apparition de récepteurs de Prolactine et des prostaglandines.
- E. Apparition de jonctions perforées intercellulaires.

II- QROC:

Indiquez en deux lignes le mécanisme du pic ovulatoire de LH.

III- CAS CLINIQUE :

Mme M, 28 ans, a des cycles menstruels irréguliers qui dépassent 35 jours. Son bilan hormonal pratiqué sur un prélèvement sanguin au 2^{ème} jour du cycle est le suivant : FSH = 3 mui/ml, LH = 19 mui/ml, Prolactine = 18 ng/ml.

1- Quelle est votre interprétation du bilan hormonal ?

2- Quel est le diagnostic le plus probable ?

3- Quelles sont les options thérapeutiques ?

Réponses :

I- A, C, D

II- En fin de phase folliculaire, un taux d'estradiol supérieur à 200 pg/ml pendant 50 heures entraîne un pic de LH (rétro-

contrôle positif).

III-

1. FSH et prolactines normales, LH de base élevée.

2. Dystrophie ovarienne.

3. Blocage ou stimulation des ovaires en fonction du désir de grossesse.

Figure I : Histoire d'un follicule

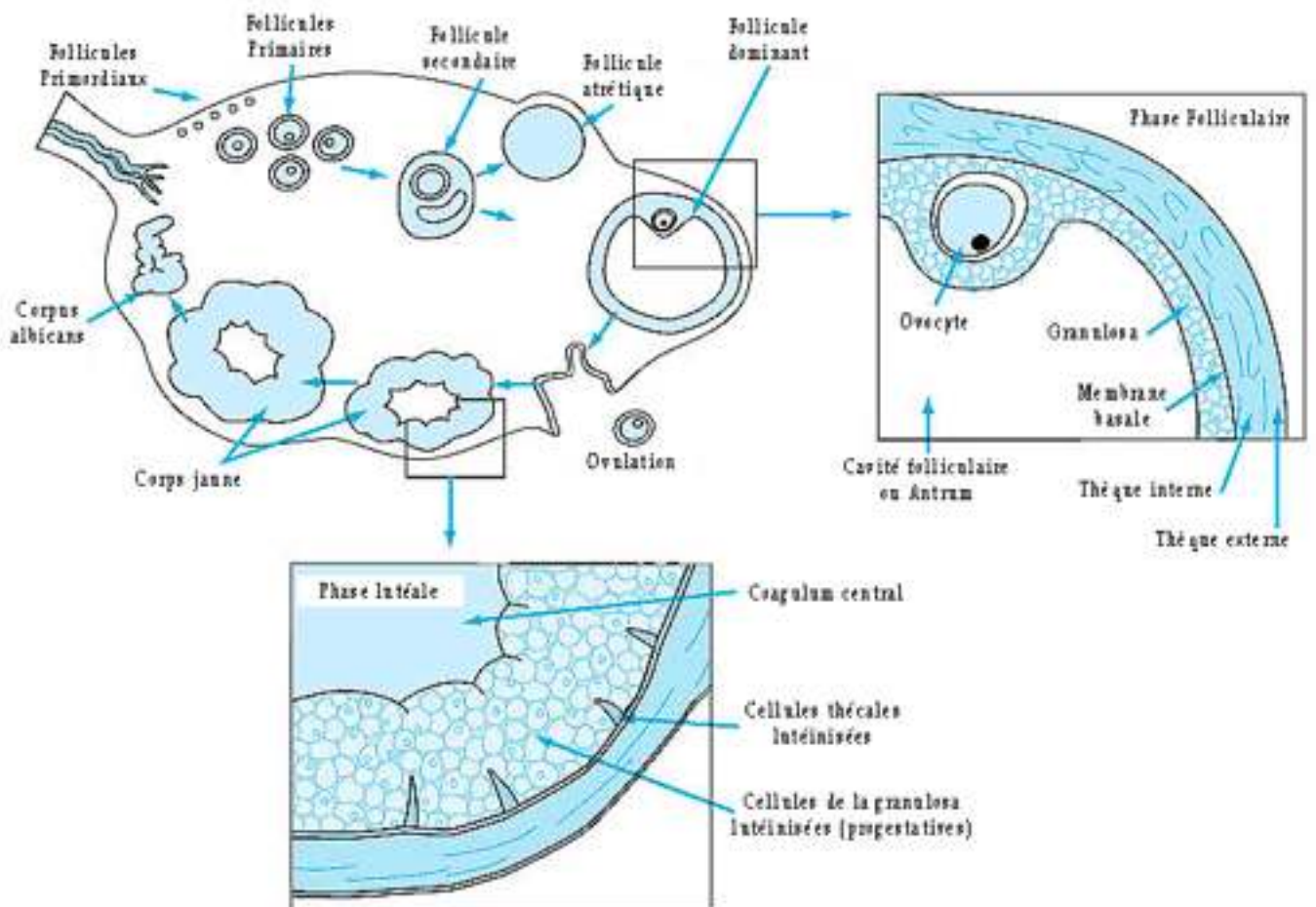


Figure II : Fluctuations des concentrations quotidiennes sanguines en œstradiol (E^2), progestérone (P), FSH et LH au cours du cycle menstruel normal.

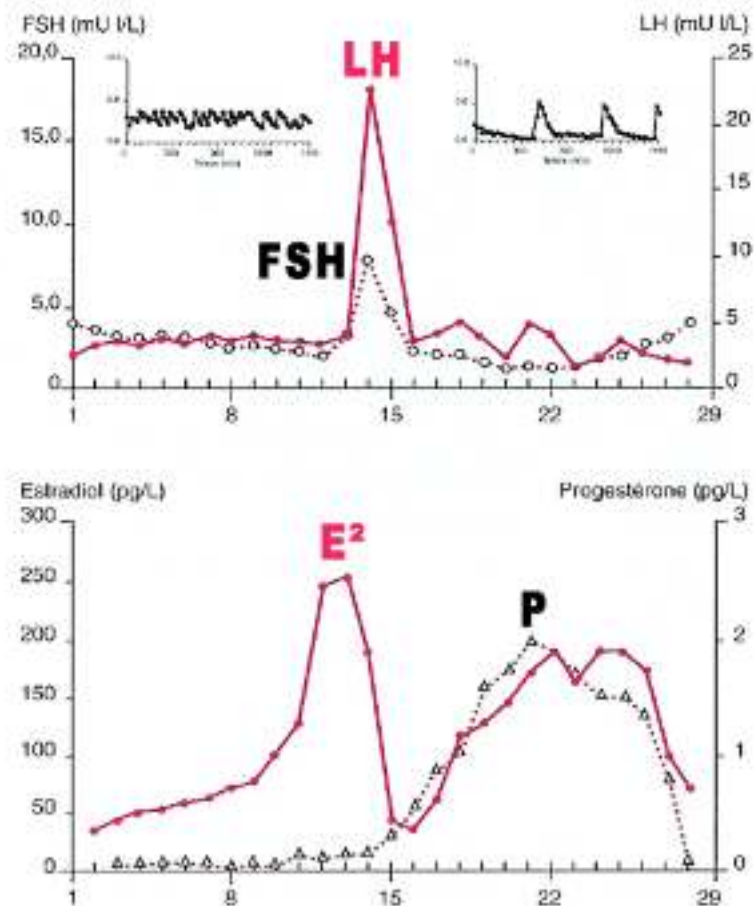


Tableau N° 1 : Les dosages hormonaux au cours du cycle menstruel.

Hormone	Date du prélèvement	Taux normal	Indications
FSH	J2 ou J3 du cycle	3.8 mui/ml (<10)	Troubles du cycle Infertilité
LH	J2 ou J3 du cycle	2.3 mui/ml (<10)	Troubles du cycle Infertilité
Prolactine	Indifférent	5.7 ng/ml (<20)	Troubles du cycle Infertilité
Estradiol	J10 à J14 du cycle	200 à 300 pg/ml	Monitoring de l'ovulation Aménorrhée
Progestérone	J 22 du cycle. Pour certains : 3 dosages à J3, J6 et J9 du plateau thermique	> 10 ng/ml	Insuffisance du corps jaune (infertilité, plateau thermique anormal, cycles irréguliers)

Tableau N° 2 : Score d'Insler

Score	1	2	3
Orifice externe du col utérin	Ponctuel	Ouvert	Béant
Abondance de la glaire	Minime	En gouttes	En cascade
Filance de la glaire	1 - 4	5 - 8	> 8 cm
Cristallisation	Linéaire	Partielle (linéaire + latérale)	Complète (ramifications de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ordre)

Score nul = 0 – 3, insuffisant = 4 – 7, bon = 8 – 10, excellent = 11 – 12

LES AVORTEMENTS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Reconnaître, par l'interrogatoire et l'examen clinique, une menace d'avortement.
- Émettre un pronostic devant une grossesse menacée, à partir des données de l'examen clinique et de l'échographie.
- Poser le diagnostic d'un avortement en cours sur les seules données de l'examen clinique.
- Énumérer les principales causes d'avortement spontané.
- Citer les principales complications des avortements spontanés.
- Rédiger une ordonnance en cas de menace d'avortement.
- Pratiquer un bilan étiologique en cas d'avortements récidivants.
- Citer les conditions légales pour pratiquer un avortement provoqué en Tunisie.
- Énumérer les principales techniques d'avortement provoqué en milieu médical.
- Citer les principales complications des avortements provoqués.
- Rédiger une ordonnance après une interruption volontaire de grossesse.

INTÉRÊT DU SUJET

Les avortements correspondent à une interruption de grossesse, spontanée ou provoquée.

L'avortement spontané (ou fausse-couche) est l'accident le plus fréquent de la pathologie gravidique.

Malgré une longue liste d'étiologies potentielles, la cause de cet accident reste inconnue dans près de la moitié des cas.

Au point de vue clinique, les métrorragies représentent le signe le plus habituel. Elles peuvent faire discuter la grossesse extra-utérine. Elles imposent parfois une prise en charge en urgence.

La conduite à tenir est généralement orientée par l'échographie qui peut apporter la preuve formelle de la vitalité ou non de l'œuf.

Au point de vue pronostique, la répétition des avortements spontanés pose un sérieux problème d'infertilité.

L'avortement provoqué est quant à lui, une pratique ancestrale de toutes les sociétés humaines. Lorsqu'il est pratiqué en milieu médical, les risques encourus par les patientes sont extrêmement réduits.

Si de nos jours, notre loi autorise l'avortement provoqué sous contrôle médical, c'est essentiellement pour prévenir l'avortement clandestin qui s'accompagne d'une mortalité maternelle effroyable.

1^{ÈRE} PARTIE : LES AVORTEMENTS SPONTANÉS

I- DEFINITION

L'avortement spontané est l'expulsion ou l'extraction d'un embryon ou d'un fœtus pesant moins de 500 grammes, ce qui correspond à une grossesse de 22 semaines.

Les grossesses biochimiques, les grossesses molaires et les grossesses ectopiques sont exclues de cette définition.

II-FRÉQUENCE

Le taux des avortements spontanés cliniques est de 10 à 15 % des grossesses. Ce taux augmente avec l'âge de la mère et la parité. 80 % des avortements spontanés surviennent au premier trimestre de la grossesse.

III- ÉTIOLOGIE

Les causes des avortements spontanés sont nombreuses.

A - CAUSES OVULAIRES

1 - Anomalies chromosomiques

Elles sont responsables de 60 % des avortements spontanés du premier trimestre de la grossesse.

Il s'agit dans 96 % des cas d'une anomalie du nombre des chromosomes : surtout des aneuploïdies (trisomies, monosomies), parfois des polyploïdies (triploïdies, tétraploïdies) et des mosaïcismes. Ces anomalies sont accidentelles, fortuites.

Il s'agit dans 4 % des cas d'une anomalie de structure transmise par l'un des parents (translocation équilibrée, inversion chromosomique). Elle sera recherchée sur le caryotype des parents.

L'anomalie chromosomique peut être suspectée par l'examen anatomopathologique du produit de conception (fréquence des œufs clairs).

2 - Les grossesses multiples.

B -CAUSES UTÉRINES

Elles sont responsables, classiquement, d'expulsions de fœtus vivants, au deuxième trimestre de la grossesse. Le diagnostic des anomalies utérines repose sur l'hystéroscopie, l'hystérographie et l'échographie.

1 -Anomalies utérines congénitales

La fréquence des avortements varie avec le type de l'anomalie, mais elle est élevée dans tous les cas. Elle est de l'ordre de 19 % dans les utérus bicornes, de 24 % dans les utérus unicorns, et de 43 % dans les utérus cloisonnés.

2 - Les utérus hypoplasiques

Ils se voient surtout chez les femmes exposées in utero au diethyl-stilbœstrol. Les avortements spontanés surviennent dans ce cas à un terme de plus en plus avancé.

3 - Les synéchies intra-utérines

Leur diagnostic peut être suggéré par une oligoménorrhée et des antécédents de curetages utérins.

4 - Les utérus fibromyomateux

Un fibrome utérin, surtout s'il est sous-muqueux, peut entraîner un avortement par :

- Amincissement de l'endomètre en regard du fibrome, ce qui prédispose à une implantation de l'œuf sur une mauvaise caduque,
- Réduction de la taille de la cavité utérine,
- Survenue d'une complication du fibrome lui-même entraînant des contractions utérines : croissance rapide, nécrobiose...

5 - Béance cervico-isthmique

Elle se traduit par un effacement et une dilatation du col sans douleur au cours du second trimestre. Les avortements spontanés surviennent dans ce cas à un terme de plus en plus précoce.

La béance est rarement spontanée. On retrouve presque toujours la notion d'un curetage, d'une déchirure du col, d'un accouchement difficile d'un gros fœtus ou d'une conisation.

Le diagnostic est fait en dehors de la grossesse, lorsque le col permet l'introduction sans difficulté d'une bougie de Hégart numéro 8. L'hystérographie et l'échographie endovaginale pourront confirmer la béance.

C -CAUSES ENDOCRINIENNES

Elles regroupent essentiellement :

- **L'insuffisance lutéale** : il s'agit d'une insuffisance du corps jaune, responsable d'une mauvaise préparation de l'endomètre à la nidation de l'œuf.
- **L'hypersécrétion de LH en phase folliculaire** : elle entraîne une maturation prématurée de l'ovocyte avec une augmentation des anomalies chromosomiques.
- **Les dysthyroïdies** : la preuve de leur responsabilité n'est pas encore établie.
- **Le diabète** : un mauvais équilibre glycémique augmente la fréquence des avortements spontanés.

D - CAUSES INFECTIEUSES

Les micro-organismes associés aux avortements sont nombreux : il s'agit de virus (rubéole, herpès, cytomégalovirus, hépatite...), de bactéries (listeria, tréponème, streptocoques, colibacille, mycoplasmes...) et de parasites (toxoplasmose, rickettsiose, paludisme...).

E - CAUSES IMMUNOLOGIQUES

80 % des avortements inexplicables auraient une cause immunologique.

- La majorité des avortements immunologiques sont en rapport avec des facteurs auto-immuns. On peut citer dans ce cadre le lupus érythémateux aigu disséminé (identifié par la présence d'anticorps antinucléaires) et le syndrome primitif des anticorps antiphospholipides qui associe des avortements spontanés à répétition, des thrombophlébites et des anticorps de type antiphospholipides (anticorps anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipine).
- Des facteurs allo-immuns sont suggérés par l'hypothèse d'un rejet du produit de conception génétiquement différent par l'organisme maternel. La transfusion à la mère de globules blancs paternels a un bénéfice marginal contre balancé par les effets secondaires de l'immunothérapie, incluant les accidents transfusionnels, le choc anaphylactique et l'hépatite. De ce fait, la recherche d'anticorps cytotoxiques anti-paternels, le typage HLA des parents et l'immunothérapie ne sont pas recommandés.

F - LES THROMBOPHILIES

Les thrombophilies sont des anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation à risque de thromboses vasculaires.

Les thrombophilies constitutionnelles comprennent :

- Les déficits en inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine III).
- La résistance à la protéine C activée, par mutation Leiden du gène du facteur V.
- La mutation du gène de la prothrombine.
- L'hyperhomocystéinémie.

Les femmes enceintes thrombophiles ont un risque accru de perte fœtale tardive au 2^{ème} trimestre et de mort fœtale in utero. Toutefois seule une minorité d'entre elles compliqueront leur grossesse. De ce fait, un dépistage systématique en début de grossesse n'est pas envisageable actuellement. Par ailleurs, le bénéfice d'une prophylaxie anticoagulante chez les femmes enceintes thrombophiles n'est pas démontré.

G - CAUSES IATROGÈNES

Les amniocentèses faites entre 15 et 18 SA seraient suivies de 0,3 à 2,8 % d'avortements. La biopsie du trophoblaste, plus précoce, entraîne entre 2 et 4 % d'avortements.

H - CAUSES DIVERSES

D'autres causes liées à l'environnement et à la santé de la mère peuvent être citées : tabagisme, alcoolisme, grossesse sur stérilet, traumatisme abdominal (responsable si l'expulsion suit rapidement le traumatisme, et absence de signes histologiques d'involution de l'œuf), facteurs psychologiques (prouvés par l'efficacité de placebo), mère âgée de plus de 40 ans (fréquence de l'insuffisance lutéale et des anomalies chromosomiques), travail de nuit...

IV- ÉTUDE CLINIQUE

A - TABLEAU COMMUN

1 - L'interrogatoire

Il précise :

- Les antécédents pathologiques.
- La date des dernières règles.
- Les signes fonctionnels :
 - Hémorragie génitale, faite de sang rouge, brun ou noir. Son Abondance est variable : spotting ou hémorragie cataclysmique.
 - Douleurs pelviennes : de type menstruel ou à type de coliques expulsives.
 - Expulsion de débris ovulaires.
 - Les facteurs étiologiques : infection récente, malformation utérine connue...

2 - L'examen physique

Le pouls, la tension artérielle et la température sont systématiquement pris. Parfois, il existe un état de choc hémorragique nécessitant une prise en charge en urgence.

L'examen gynécologique comporte :

- **L'examen au spéculum** : il permet de noter que le sang provient de l'endocol, et que le col et le vagin sont sains. Parfois, on note des débris ovulaires en voie d'expulsion.
- **Le toucher vaginal combiné au palper abdominal** : il permet d'évaluer l'état du col utérin (ouvert ou fermé) et de l'utérus (en rapport avec l'âge de la grossesse ou plus petit). Les annexes et le cul-de-sac de Douglas sont libres. Parfois, on note des signes en rapport avec la cause de l'avortement (un utérus fibromateux par exemple).

3 - Les examens complémentaires

- Dosage plasmatique de l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) : un taux positif affirme la grossesse.
- Échographie pelvienne : au mieux par voie endovaginale, à vessie vide.

Normalement, le sac gestationnel est visible à 5 SA sous la forme d'une image anéchogène entourée d'un halo échogène.

L'embryon et son cœur sont visibles à 6 SA, et les mouvements actifs embryonnaires peuvent être notés dès 9 SA.

Les intérêts de l'échographie sont multiples :

- **Diagnostic précoce de la grossesse (sac gestationnel).**
- **Étude de son évolutivité (activité cardiaque, mouvements actifs).**
- **Évaluation du terme (mesure de la longueur craniocaudale entre 6 et 12**

SA, mesure du diamètre bipariétal après 12 SA).

- Recherche précoce d'anomalies embryonnaires (anencéphalie par exemple), et mesure de la clarté nucale à 12 SA.
- Identification de certaines causes d'avortement (grossesse multiple, fibrome utérin, utérus malformé, grossesse sur stérilet...).

B - FORMES CLINIQUES

1 - Menace d'avortement

- Métrorragies le plus souvent minimales.
- Douleur pelvienne absente ou de type menstruel.
- Le col est long et fermé.
- La taille de l'utérus correspond à l'âge gestationnel.
- L'échographie montre un embryon dont la longueur correspond à l'aménorrhée.

L'activité cardiaque est présente. Parfois on note un hématome intra-utérin périovulaire correspondant à un décollement partiel de l'œuf (image anéchogène allongée), dont l'évolution est favorable dans près de 90 % des cas.

2 - Avortement inévitable (Fausse-couche en cours)

- Métrorragies abondantes, faites de sang rouge, pouvant aboutir à un état de choc hémorragique.
- Douleurs pelviennes à type de coliques expulsives.
- Au spéculum, le produit de conception est en voie d'expulsion par le col qui est béant.

Dans les avortements tardifs, on peut assister à un écoulement de liquide amniotique.

- Au toucher vaginal, le col est ouvert aux deux orifices interne et externe.
- Ce tableau, dont le diagnostic clinique est facile, pose un problème de prise en charge qui doit se faire en urgence.

3 - Avortement effectué

À l'interrogatoire, on note que l'expulsion des débris ovulaires s'est faite. Celle-ci peut être complète ou incomplète.

• *Avortement complet :*

- Les douleurs s'amendent.
- Les métrorragies se tarissent.
- Le col utérin se referme.
- L'utérus se contracte.
- L'examen du produit d'expulsion, si possible, montre que l'œuf est complet.
- L'échographie montre que l'utérus est vide (ligne de vacuité).

• *Avortement incomplet :*

- Douleurs à type de contractions utérines.
- Métrorragies persistantes, parfois intermittentes.
- Le col utérin est ouvert, laissant s'expulser des débris ovulaires.
- L'échographie montre une image échogène intra-utérine de rétention ovulaire.
- L'avortement incomplet expose à l'hémorragie et à l'infection.

4 - Avortement manqué (grossesse arrêtée)

- C'est l'arrêt de l'évolution de la grossesse non suivi d'expulsion.
- Les signes sympathiques de grossesse régressent. L'aménorrhée peut persister, mais souvent il existe des métrorragies discrètes et brunâtres. À l'examen, l'utérus est plus petit que prévu, le col est fermé.
- Le diagnostic est confirmé par l'échographie qui permet de noter une structure embryonnaire sans activité cardiaque, dans un sac gestationnel hypotonique entouré d'un trophoblaste lacunaire. Parfois, il s'agit d'un œuf clair (sac de plus de 30 mm de diamètre sans écho embryonnaire, ou sac sans embryon et ne changeant pas de diamètre à deux échographies à 15 jours d'intervalle) qui est considéré comme un cas de résorption complète de l'embryon.

- La libération de thromboplastines par l'œuf en voie de lyse est responsable de l'apparition de troubles de la coagulation, à type de coagulation intravasculaire disséminée, généralement 4 à 5 semaines après l'arrêt de la grossesse.

5 - Avortement infraclinique

C'est une forme asymptomatique. L'avortement survient avant la reconnaissance de la grossesse, au cours des dix jours qui suivent la fécondation. Parfois, il s'agit de règles abondantes légèrement décalées. On estime que tel est le devenir de près de 50 % des œufs fécondés.

6 - Avortements à répétition

Il s'agit de trois avortements spontanés successifs ou plus, réalisant un état d'infécondité qui impose une enquête étiologique.

V-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La survenue de métrorragies chez une femme en période d'activité génitale doit faire discuter :

A - LES HÉMORRAGIES GÉNITALES BASSES :

Le saignement est d'origine vaginale ou cervicale.

L'examen au spéculum permet de redresser le diagnostic.

B - LES MÉTRORRAGIES NON GRAVIDIQUES (NOTAMMENT LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS) :

Il n'y a pas de notion d'aménorrhée ni de signes sympathiques de grossesse. En cas de doute, le dosage de l'HCG plasmatique et l'échographie excluent un état gravide.

C - GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE :

Le tableau clinique associe une douleur pelvienne unilatérale, une masse latéro-utérine et un « cri » du Douglas. Certaines formes de grossesse extra-utérine sont dites « pseudo-abortives », car elles s'accompagnent d'une expulsion de la caduque. Les examens complémentaires sont alors utiles : le dosage de la HCG plasmatique est positif et l'échographie montre un utérus vide, une masse latéro-utérine et un épanchement péritonéal.

D - MÔLE HYDATIFORME :

Les signes sympathiques de grossesse sont exagérés, l'utérus est plus gros que le terme, le dosage de l'HCG trouve des taux très élevés, l'échographie confirme le diagnostic (image intra-utérine en flocons de neige).

E - AVORTEMENT CLANDESTIN :

On retrouve la notion de manœuvres abortives, pratiquées par des personnes non qualifiées, dans un contexte illégal (femme célibataire), avec souvent un tableau septique (fièvre, leucorrhées purulentes...).

F - PLACENTA BAS INSÉRÉ :

Le saignement est rouge, sans douleur.

L'échographie affirme le diagnostic.

VI- COMPLICATIONS

A - HÉMORRAGIE

Elle est parfois importante, entraînant un état de choc. Elle peut être due :

- A une rétention en cas d'avortement incomplet,
- A des troubles de la coagulation en cas de grossesse arrêtée,
- À une perforation ou une lacération du col utérin lors de l'évacuation chirurgicale.

B - INFECTION

Elle est secondaire à une rétention, à une perforation ou à un geste endo-utérin septique. L'infection est initialement localisée à l'utérus. Le tableau clinique associe une fièvre persistante avec des frissons, une tachycardie et parfois une hypotension faisant craindre un état de choc septique. À l'examen gynécologique, on note des pertes vaginales purulentes fétides et un utérus gros mou douloureux à la mobilisation du col utérin. L'échographie pelvienne permet de rechercher une rétention ovulaire.

Parfois, il existe des signes de diffusion de l'infection : collection du Douglas qui bombe aux touchers pelviens, ou syndrome péritonéal à l'examen de l'abdomen.

C - RÉTENTION

La rétention de débris ovulaires après l'expulsion se manifeste par des métrorragies persistantes et ultérieurement un état infectieux. L'échographie confirme le diagnostic en montrant une image échogène intra-utérine.

D - PERFORATION

La perforation utérine est une complication de l'évacuation utérine chirurgicale. Elle se manifeste souvent par une hémorragie abondante lors de la révision utérine. Elle expose au risque de lésions viscérales : intestin, vessie...

E - SYNDROME D'ASHERMAN (SYNÉCHIES)

60 % des synéchies utérines sont secondaires à un curetage. Les mécanismes sont variés : abrasion de l'endomètre, infection...

F - ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS

L'allo-immunisation fœto-maternelle dans le système rhésus doit être prévenue chez toute femme rhésus négatif non immunisée qui avorte.

VII- PRONOSTIC

Il est différent selon que l'avortement est isolé ou à répétition.

A - AVORTEMENT SPONTANÉ ISOLÉ

C'est un accident fréquent, généralement sans lendemain. Il n'y a donc pas de bilan à entreprendre, sauf orientation clinique particulière. Le rôle du médecin est d'éviter les complications secondaires à l'expulsion ou à la rétention de l'œuf.

B - AVORTEMENTS SPONTANÉS À RÉPÉTITION

Après trois avortements spontanés successifs, une exploration du couple doit être entreprise afin de rechercher une étiologie dont le traitement arrêterait le cours de la maladie abortive. Le pronostic dépend alors des causes retrouvées.

VIII- TRAITEMENT

A - PRINCIPES

- Améliorer le pronostic si la grossesse est encore évolutive.
- Évacuer l'utérus si la grossesse est compromise.
- Traiter l'éventuelle cause.

B - MOYENS

1 - Évacuation utérine

L'évacuation chirurgicale du produit de conception : reste actuellement le traitement de référence des avortements spontanés. Elle comporte des risques faibles quand elle est pratiquée par un opérateur entraîné. Il est cependant certain que ses indications peuvent être réduites par le recours à une évacuation médicale.

Évacuation chirurgicale : elle comporte :

- Anesthésie : locale, locorégionale ou générale.
- Dilatation du col utérin s'il est fermé : par des bougies de Hégar, des laminaires, ou des ovules vaginales de prostaglandine F2α.

Évacuation proprement dite :

- Généralement par curetage aspiratif, le produit d'aspiration est ensuite lavé et examiné (les villosités sont blanches, d'aspect chevelu) puis adressé à l'anatomopathologiste.
- Certains auteurs font encore recours au curetage à la curette mousse.
- Au cours des avortements du deuxième trimestre, l'évacuation utérine se fait par un curage digital.
- L'évacuation par la pince « à faux germe » peut être nécessaire si la grossesse est avancée (14- 16 SA). Elle doit être réalisée par un opérateur expérimenté sous échoguidage.

Vérification de la vacuité utérine :

À la curette mousse au 1er trimestre, au doigt ou par l'échographie s'il s'agit d'un avortement du 2^{ème} trimestre.

Si une perforation survient :

Une coelioscopie est indiquée pour faire le bilan des lésions et guider la fin de l'évacuation utérine. En cas d'hémorragie persistante ou de lésion intestinale ou vésicale, la laparotomie s'impose.

Évacuation médicale :

L'utilisation du misoprostol dans les avortements spontanés est une alternative efficace permettant d'éviter le geste chirurgical dans certains cas ou de le faciliter en cas de rétention ovulaire. Le misoprostol (Cytotec®) est un analogue de synthèse de la prostaglandine E1. Le comprimé sécable est dosé à 200 µg. Il peut être administré par voie orale ou vaginale. En cas de grossesse arrêtée à col fermé entre 6 et 10 SA, le misoprostol administré par voie vaginale, en une dose unique de 800 µg

ou en doses répétées de 400 µg, permet une expulsion complète dans 70 à 90 % des cas, dans des délais de 4 à 72 heures, sans risques de complications majeures.

Les modalités optimales de l'évacuation médicale restent à définir concernant le mode d'administration, la posologie et le délai d'expulsion selon le type de fausse couche, ainsi que l'intérêt de l'association de la mifépristone. Par ailleurs, il n'a pas encore été démontré que la diminution des gestes opératoires grâce au misoprostol permettait de réduire les complications à long terme liées aux synéchies.

2 - Maintien de la grossesse :

- Repos, abstinence sexuelle.
- Progestatifs : ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
- Antispasmodiques : ils sont largement prescrits (spasmavérine®, spasfon®...).
- Mimétiques : ils peuvent être utiles au deuxième trimestre de la grossesse (ventoline®, bricanyl®...).
- Soutien psychologique.

3 - Traitement étiologique :

Il dépend de la cause, qui n'est pas toujours retrouvée.

4 - Autres :

Antibiotiques, utéro-toniques...

C - INDICATIONS

1 - Menace d'avortement

- Maintien de la grossesse.
- Surveillance clinique et échographique.

2 - Avortement inévitable

La prise en charge doit se faire en urgence. Elle comporte :

- Hospitalisation.
- Groupage sanguin, numération- formule sanguine, hémocrite, voie d'abord veineuse.
- Évacuation utérine chirurgicale pour arrêter le saignement.
- Les utéro-toniques (méthergin®) et les ocytociques (syntocinon®) favorisent la rétraction utérine.
- Parfois, nécessité de transfusions sanguines.
- L'antibioprophylaxie est largement admise.
- Les immunoglobulines anti-D sont administrées aux femmes rhésus négatif non immunisées (test de coombs indirect négatif).
- Une pilule séquentielle est prescrite pendant un cycle pour favoriser la régénération de l'endomètre et prévenir les synéchies.

3 - Avortement effectué

- Évacuation utérine médicale ou chirurgicale si l'avortement est incomplet.
- Abstention si l'avortement est complet (utérus vide à l'échographie).

4 - Avortement compliqué d'infection

- Prélèvements bactériologiques : vagin, endocol, hémocultures.
- Antibiothérapie : classiquement association totapen®- gentalline®- flagyl® en attendant les résultats bactériologiques.
- Évacuation utérine médicale ou chirurgicale après mise en route de l'antibiothérapie si l'échographie montre une rétention ovulaire.
- En cas de péritonite, la laparotomie est nécessaire (toilette, drainage, hystérectomie...).

5 - Avortement manqué

- Le bilan d'hémostase est systématique. Les éventuels troubles de la coagulation seront corrigés avant l'évacuation.
- Certains auteurs attendent l'expulsion spontanée. La majorité des auteurs ont une attitude active et procèdent à une évacuation utérine médicale ou chirurgicale.

IX- PRISE EN CHARGE DES AVORTEMENTS A RÉPÉTITION

Les avortements à répétition imposent un bilan étiologique et le traitement des causes retrouvées.

A - BILAN MORPHOLOGIQUE

Il repose sur l'échographie pelvienne, l'hystéroscopie et l'hystérogographie.

Ces explorations peuvent révéler :

- Un utérus cloisonné : à traiter par plastie hystéroscopique échoguidée (section de la cloison).
- Une synéchie : dont on fera la cure par hystéroscopie sous contrôle échographique.
- Un fibrome utérin : indiquant une myomectomie.
- Une béance cervico-isthmique : nécessitant un cerclage du col utérin à la prochaine grossesse.

B - BILAN GÉNÉTIQUE

Le caryotype des parents est demandé à la recherche d'une anomalie de la structure des chromosomes.

C - BILAN ENDOCRINIEN

On recherche :

- Une insuffisance lutéale : la biopsie de l'endomètre au 22^e jour du cycle montre un retard de la maturation de l'endomètre. La progestéronémie est inférieure à 10 ng/ml au 22^e jour du cycle. Le traitement fait appel à la stimulation de l'ovulation (clomid®, humégon®), ou au soutien du corps jaune par l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG), ou encore à la progestérone naturelle (utrogestan®, duphaston®).
- Un diabète méconnu : glycémie.
- Une dysthyroïdie : bilan thyroïdien.

D - BILAN INFECTIEUX

La sérologie des chlamydiae et des mycoplasmes est demandée.

En fait, les causes infectieuses n'expliquent pas les avortements spontanés répétés.

E - BILAN IMMUNOLOGIQUE

Il comporte la recherche d'une maladie systémique auto-immune (recherche d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-cardiolipines et d'anticorps anticoagulants).

D'autres recherches sont en cours d'évaluation (anticorps cytotoxiques anti-paternels, typage HLA des parents, recherche d'une thrombophilie).

La découverte d'auto-anticorps impose une prévention lors des grossesses ultérieures par l'aspirine à faible dose associée à l'héparinothérapie dès que le diagnostic de la grossesse est posé.

X-CONCLUSION

Si l'avortement spontané isolé représente un accident fréquent, généralement sans lendemain, les avortements spontanés à répétition posent des difficultés de diagnostic étiologique, de pronostic et de traitement.

La prévention de la récurrence d'un avortement spontané repose sur le traitement de sa cause si elle a été retrouvée.

Enfin la prévention des complications passe par une prise en charge correcte en milieu médical puisque bon nombre de ces complications sont iatrogènes.

2^{ÈME} PARTIE : LES AVORTEMENTS PROVOQUÉS

I- DEFINITIONS BASES LEGALES

- L'avortement provoqué en milieu médical regroupe les deux types d'avortement autorisés par la loi : l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et l'interruption médicale de grossesse (IMG). Nous excluons de cet exposé l'avortement clandestin qui est illégal.
- En Tunisie, l'article 214 du Code pénal, tel qu'il a été modifié par le décret-loi n° 73-2 du 26 septembre 1973, autorise l'IVG au cours des trois premiers mois, sous certaines conditions : elle doit être pratiquée obligatoirement par un médecin, en milieu médical (clinique ou hôpital).
- L'IMG est demandée par les parents et acceptée par le médecin, sans limites chronologique légale (24 SA selon la FIGO), dans diverses circonstances :
 - Si la grossesse met en péril grave la santé de la mère (cardiopathie décompensée par exemple);
 - Viol et inceste;
 - Primo-infection de Toxoplasmose et Rubéole;
 - Risque tératogène (radiations ionisantes par exemple);
 - Malformations fœtales dont le pronostic est réservé ou imprécis.

II-TECHNIQUES D'INTERRUPTION DE GROSSESSE

Les techniques les plus adaptées à l'interruption de la grossesse sont variables selon le terme :

A - AVANT 7 SA

L'aspiration endo-utérine par la seringue de Karman était la méthode la plus utilisée dans notre milieu.

Depuis peu, l'avortement médicamenteux se pratique en Tunisie dans les structures de l'office national de la famille et de la population selon le protocole suivant :

- Mifegyne® (mifépristone, comprimés dosés à 200 mg) : 1 CP à avaler. La mifépristone est une anti-progestérone.
- Après 48 heures : Cytotec® (misoprostol, comprimés dosés à 200 µg) : 2 CP à avaler.
- Les taux de succès dépassent 95 % au cours des 49 premiers jours d'aménorrhée.

B - DE 7 À 12 SA :

Le curetage aspiratif est la technique de choix. Elle comporte :

Anesthésie : générale ou locale (bloc paracervical par 10 cc de Xylocaïne 1 %® sans adrénaline).

Dilatation cervicale :

- Généralement instantanée par les bougies de Hégar (dilatateurs métalliques de diamètre croissant). La dilatation à atteindre en mm correspond à l'âge de la grossesse en SA.
- La dilatation par des lamineaires (tiges à base d'algues marines dont le diamètre se multiplie par 3 ou 4 lorsqu'elles sont placées dans le canal cervical) est réservée aux grossesses avancées. Les lamineaires permettent une dilatation cervicale atraumatique, mais lente (quelques heures) et comportant un risque infectieux.

Aspiration utérine :

Elle se fait par une canule rigide transparente (en polyéthylène) reliée à un aspirateur.

Vérification de la vacuité utérine :

Par la canule d'aspiration ou la curette mousse. La vacuité utérine donne une sensation rugueuse au contact de l'endomètre. Dans tous les cas, il faut vérifier le produit d'aspiration (aspect chevelu du trophoblaste) et l'adresser à l'anatomopathologiste au moindre doute.

C - DE 13 À 15 SA :

La dilatation cervicale est faite par des lamineaires, et l'évacuation par aspiration en s'aidant de la pince à faux germe et la curette mousse.

D - APRÈS 17 SA :

Différentes techniques sont proposées :

- L'injection intra-amniotique de sérum salé hypertonique (à 20 ‰) : elle est à éviter, car ses complications sont nombreuses : troubles hydroélectrolytiques, troubles de la coagulation, œdème cérébral, infection, insuffisance rénale...
- L'injection extra-amniotique de sérum salé isotonique (à 9 ‰) : par une sonde de Foley passée à travers le col. L'expulsion de l'œuf se fait en 10 à 36 heures. Elle doit être complétée par une révision digitale de la cavité utérine.
- Cette méthode est à éviter, car ses complications infectieuses sont fréquentes. Pour la majorité des auteurs, l'utérus cicatriciel est une contre-indication absolue.
- Maturation et déclenchement artificiel par les prostaglandines : c'est la technique habituellement utilisée dans notre milieu. En cas de besoin, une perfusion d'ocytocine est mise en place. La révision digitale de la cavité utérine après l'expulsion est systématique.
- Hystérotomie ou « mini-césarienne » : c'est la technique de dernier recours.

III- TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES

- Prévention systématique de l'allo-immunisation dans le système rhésus chez toute femme rhésus négatif dont le test de coombs indirect est négatif, par injection intramusculaire d'une dose standard de gammaglobulines anti-D immédiatement après l'avortement.
- Les utéro-toniques ne sont pas obligatoires.
- L'antibioprophylaxie ne se justifie qu'en cas de risque particulier (lamineaires, sonde extra-amniotique, femme tarée...).
- Une contraception doit être entreprise.
- Un soutien psychologique est utile.
- Une consultation de contrôle (7 à 15 jours après l'interruption) est obligatoire.

IV- COMPLICATIONS

A - COMPLICATIONS IMMÉDIATES

- Hémorragie : par rétention ou perforation utérine.
- Complications traumatiques : perforation utérine, déchirure du col, lésion des intestins ou de la vessie.
- Accidents d'anesthésie.
- Décès maternelle.

B -COMPLICATIONS À MOYEN TERME

- Échec de l'IVG : poursuite de la grossesse.
- Complications infectieuses : endométrite, pelvipéritonite. Il faut éliminer une rétention intra-utérine de débris ovulaires.
- Thrombophlébite, embolie pulmonaire.

C -COMPLICATIONS TARDIVES

- Bécance traumatique du col utérin.
- Synéchie.
- Stérilité par obstruction tubaire post-infectieuse.
- Allo-immunisation dans le système rhésus.

V-CONCLUSION

Les risques actuels de l'avortement provoqué en milieu médical ne sont pas nuls. La décision d'interruption de la grossesse doit donc être mûrement réfléchie.

Dans la pratique gynécologique, l'IVG est intégrée dans l'activité de planning familial. Elle doit être considérée, non pas comme un procédé contraceptif, mais comme une solution aux échecs des méthodes contraceptives et un moment privilégié pour instaurer une contraception efficace.

ÉVALUATION FORMATIVE

I- INDICUER LA OU LES PROPOSITIONS EXACTES :

1 - Au cours d'un avortement inévitable :

- A. Le col utérin est fermé.
- B. Un état de choc hémorragique est possible.
- C. L'échographie pelvienne est indispensable.
- D. Les métrorragies peuvent manquer.
- E. L'examen au spéculum est superflu.

2 - Peuvent être la cause d'un avortement spontané :

- A. Un utérus cloisonné.
- B. Un polype du col de l'utérus.
- C. Un kyste de l'ovaire.
- D. Une salpingite.
- E. Une grossesse triple

3 - Peuvent compliquer un avortement provoqué :

- A. Une endométriose.
- B. Une endométrite.
- C. Un choc hémorragique.
- D. Un décès maternel.
- E. Un prolapsus génital.

4 - En Tunisie, l'IVG peut être pratiquée :

- A. Au cabinet du médecin.
- B. Par une sage-femme diplômée.
- C. Jusqu'à 16 SA.
- D. Sans dilatation cervicale.
- E. Sans recours à l'anesthésie générale.

II- CAS CLINIQUE

Mme A... consulte, trois jours après un avortement spontané survenu à domicile, pour un écoulement vaginal fétide. À l'examen, la température est à 40 °C, le col utérin est ouvert, l'utérus est gros ramolli douloureux à la mobilisation du col.

1. Quel est le diagnostic le plus probable ?

2. Citez un examen complémentaire pour le confirmer.

3. Choisissez, parmi les mesures thérapeutiques suivantes, celles que vous prescrirez :

- a- hospitalisation
- b- antibiothérapie
- c- ocytotiques.
- d- révision utérine.

II -
4 = E.
1 - Endométrite sur rétention ovulaire.
2 - Échographie pelvienne.
3 - a, b, c, d.

Réponses :
1 - 1 = B/
2 = A, E/
3 = B, C, D/

LA GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Citer les différentes localisations de la GEU, ainsi que leurs particularités cliniques et évolutives respectives.
- Identifier par l'interrogatoire, les femmes à risque élevé de GEU.
- Suspecter sur des signes cliniques, le diagnostic d'une GEU non compliquée dans sa forme typique ou atypique.
- Reconnaître par les signes cliniques, les formes compliquées de la GEU.
- Indiquer les moyens paracliniques qui permettent de poser le diagnostic de la GEU.
- Décrire la stratégie du traitement de la GEU dans ses grandes lignes.
- Pratiquer d'urgence les premiers soins de réanimation, en cas de grossesse extra-utérine rompue, avant de confier la patiente à un spécialiste.

Prérequis

- Anatomie de la trompe.
- Mini-module : diagnostic para clinique de la grossesse au début.

Activités d'apprentissage

- Lecture : gynécologie Emile apiernick p.593-601.
- Activité complémentaire au cours de son stage de gynécologie-obstétrique l'étudiant doit :
 - Interroger et examiner des patientes hospitalisées pour une suspicion de GEU.
 - Assister à une coelioscopie réalisée pour une suspicion de GEU.
- 📌 Examiner une pièce de salpingectomie pratiquée pour une GEU.

INTRODUCTION

La grossesse extra-utérine « GEU » est une urgence médico-chirurgicale.

Le fait qu'elle peut évoluer vers des accidents hémorragiques très graves implique à tout médecin une connaissance parfaite des premiers signes d'appel afin de réaliser un diagnostic précoce.

C'est aussi une pathologie dont la fréquence est en augmentation posant un véritable problème de santé publique. La recrudescence des maladies sexuellement transmissibles, le développement des techniques d'assistance médicale à la procréation, la microchirurgie tubaire, le nombre de plus en plus élevé des utilisatrices du stérilet comme moyen contraceptif et le tabagisme augmentent d'un jour à l'autre le groupe de population exposée.

Dans la symptomatologie et le pronostic, les formes cataclysmiques menaçant le pronostic vital sont en nette régression grâce aux possibilités de diagnostic précoce apportées par le dosage des β HCG et l'échographie par voie vaginale.

Dans le traitement, la chirurgie per-coelioscopique et le traitement médical remplacent progressivement la laparotomie.

DEFINITION

C'est la nidation de l'œuf fécondé en dehors de la cavité utérine.

La GEU est essentiellement tubaire, mais elle peut aussi être ovarienne ou abdominale.

ÉPIDÉMIOLOGIE

FRÉQUENCE :

- En augmentation depuis quelques années : 1 à 2 % des grossesses.
- France : 1 pour 60 accouchements à terme.

FACTEURS DE RISQUE :

Il existe des groupes de patientes à haut risque de GEU :

- Infections génitales RR x 1 à 4
- Tabagisme ancien ou récent RR x 2,3
- ATCD chirurgicaux pelviens, appendicectomie
- ATCD chirurgie tubaire, lésion tubaire (Endométriose, Malformations génitales) RR x 3,5 à 21
- ATCD GEU RR x 8
- Contraception par microprogestatif, stérilet, LT
- Inducteurs de l'ovulation
- Âge maternel (anomalies de l'œuf)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LOCALISATION TUBAIRE :

la plus fréquente : 99 % des cas. Tous les segments de la trompe peuvent être intéressés.

- **L'ampoule** : surtout la jonction isthmo-ampullaire est la localisation privilégiée : 65 % des cas. Étant donné que la GEU est dans une zone relativement large et extensible, les signes cliniques sont relativement tardifs et la rupture de la trompe est précédée de signes d'appel.
- **L'isthme** : est plus rarement concerné : 20 % des cas. Son faible calibre fait que la GEU évolue rapidement vers la rupture tubaire.
- **La localisation interstitielle** : est rare : 2 % des cas, mais redoutable, car évolue vers la rupture de la corne utérine. Ce type de rupture est très hémorragique.
- **La localisation pavillonnaire** : s'observe dans 13 % des cas. Le risque de rupture n'existe pas. La GEU évolue souvent vers l'avortement tubo-abdominal.

LOCALISATION OVARIENNE : rare 1 % des cas.

Le trophoblaste peut siéger à la surface de l'ovaire ou s'implanter en profondeur dans le corps jaune.

LOCALISATION ABDOMINALE :

exceptionnelle, sauf dans la race noire. L'œuf se fixe sur n'importe quel organe. L'évolution peut se prolonger au-delà de 5 mois. Des accidents hémorragiques graves peuvent survenir.

RÉACTION UTÉRINE AU COURS DE LA GEU :

Au cours de la GEU, l'utérus est augmenté de volume, mais moins que dans une GIU, l'endomètre subit une déciduation, le myomètre est hypertrophié et le péritoine est hyper vascularisé

ETIOPATHOGENIE

La GEU peut être due à :

- * **Un retard de captation ovulaire** : dans ce cas, la fécondation se fait dans le cul-de-sac de Douglas. Ce mécanisme explique les rares cas de grossesse ovarienne et abdominale.
- * **Un reflux tubaire** : le transit tubaire se fait normalement. Le blastocyste arrive dans la cavité utérine, mais, sous l'effet de perturbations hormonales, il est renvoyé dans la trompe.

Ce mécanisme explique les cas de GEU observés après fécondation in vitro.

- * **Un retard ou arrêt de migration de l'œuf** : la trompe n'assure pas son rôle de transport de façon correcte parce qu'elle

est pathologique ou bien sous l'influence d'un déséquilibre œstro-progestatif. Les lésions et les anomalies qui peuvent affecter les trompes sont multiples. Il peut s'agir :

- de lésions séquellaires d'une salpingite bactérienne : destruction des cils vibratiles de l'épithélium tubaire.
Parmi les étiologies des salpingites, il faut insister sur :
 - . Les maladies sexuellement transmissibles + +.
 - . Les interruptions volontaires de grossesses répétées et les curetages.
 - . La contraception par DIU.
- de lésions séquellaires d'une salpingite tuberculeuse. Même guérie, la tuberculose génitale laisse des séquelles définitives.
- d'endométriose tubaire ou endosalpingiose ; lésion fréquente s'observe dans 10 à 20 % des cas. Elle implique un traitement complémentaire pour empêcher la récurrence.
- de malformations tubaires : diverticules, hypoplasie ou trompes anormalement longues.
- d'antécédent de plastie tubaire.

Aux lésions tubaires préexistantes s'ajoute le traumatisme opératoire.

Le risque de GEU après plastie tubaire est de 15 à 30 %.

- d'adhérences et de coudures de la trompe provoquées par des interventions sur le pelvis : GEU, fibrome utérin, kyste de l'ovaire... ou même une appendicite.
- d'un trouble du péristaltisme surtout les spasmes tubaires. Ils expliquent la GEU accidentelle qui survient chez une femme sans antécédents pathologiques et ayant mené des grossesses à terme.
- d'un trouble du péristaltisme par destruction des cils vibratiles de l'épithélium tubaire chez les femmes tabagiques

Toutes ces lésions constituent donc des facteurs de risque de GEU et expliquent l'existence d'un groupe de patientes particulièrement exposées à ce qu'on appelle communément GEU maladie contrairement à la GEU accident qui survient chez une patiente sans facteur de risque.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La nidation ectopique de l'œuf fécondé aboutit à 2 types de conséquences

- l'involution de l'œuf.
- la survenue d'accidents hémorragiques.

Les raisons d'une telle évolution sont :

- le faible calibre de la trompe et son caractère peu extensible.
- l'absence de transformation déciduale de la muqueuse tubaire.
- la vascularisation insuffisante au niveau de la trompe.
- le caractère contractile de la trompe qui entraîne un décollement progressif de l'œuf.

Les accidents hémorragiques sont de 2 types :

- L'hématosalpinx : l'érosion des capillaires du chorion sous-muqueux entraîne un suintement dans la trompe. L'hématosalpinx peut évoluer vers un avortement tubo-abdominal ou se fissurer.

La fissuration peut être :

- . Limitée et peu hémorragique. Le sang se collecte dans le cul-de-sac de Douglas et forme une hématoécèle.
- . Brutale et importante réalisant un éclatement tubaire très hémorragique.

ÉTUDE CLINIQUE

TYPE DE DESCRIPTION : LA GEU TUBAIRE NON COMPLIQUÉE.

Trois signes fonctionnels amènent la femme à consulter :

- Des douleurs pelviennes : unilatérales, permanentes, mais pouvant avoir des renforcements paroxystiques dans 90 % des cas.
- Des métrorragies : peu abondantes le plus souvent et noirâtres dans 50 à 85 % des cas, mais fait important : ces métrorragies n'ont ni l'aspect, ni la qualité, ni la durée des règles habituelles.
- Une aménorrhée franche dans 70 % des cas, parfois un simple retard de règle.

Ces trois signes fortement évocateurs de GEU prennent toute leur valeur lorsqu'ils surviennent chez une femme présentant plusieurs facteurs de risque.

* L'EXAMEN PHYSIQUE :

- Palpation abdominale : abdomen souple, mais sensible au niveau d'une fosse iliaque et ou hypogastrique.
- Au spéculum, le col est violacé et le saignement provient de la cavité utérine.
- Le toucher vaginal combiné au palper abdominal trouve :
 - Un col fermé, mais douloureux à la mobilisation.
 - Un utérus mou non en rapport avec l'aménorrhée.
 - Une sensibilité d'un cul-de-sac vaginal voire une petite masse latéro-utérine douloureuse siégeant du côté de la douleur et un cul-de-sac de Douglas sensible.

Cette masse peut ne pas être perçue. C'est dire que devant toute femme jeune qui saigne et qui a mal, il faut penser à la GEU, hospitaliser la malade et démarrer les examens complémentaires nécessaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

DOSAGE DES BHCG PLASMATIQUES :

En cas de GEU, le taux des BHCG plasmatiques est toujours positif, mais les taux rencontrés sont très disparates. De même, les variations des taux d'un jour à l'autre peuvent prendre toutes les allures, bien que la stagnation soit plus fréquente. C'est dire que le taux de BHCG n'a de valeur diagnostique que s'il est négatif.

L'ÉCHOGRAPHIE :

Elle infirme le diagnostic lorsqu'elle visualise un sac ovulaire intra-utérin l'association GEU-grossesse intra-utérine étant exceptionnelle.

Elle confirme le diagnostic lorsqu'elle montre un sac gestationnel hors de l'utérus et contenant un embryon animé d'une activité cardiaque : éventualité rare.

Elle peut montrer des signes indirects en faveur de la GEU :

- . Utérus vide
- . Masse latéro utérine inhomogène.
- . Epanchement liquidien dans le Douglas.

LA CŒLIOSCOPIE :

Demeure le maître examen. Elle affirme le diagnostic dans plus de 95 % des cas.

La GEU se présente sous forme d'une soufflure localisée, violacée, siégeant sur le trajet de la trompe. Il s'y associe souvent un petit hémopéritoine fait de quelques millilitres de sang noirâtres dans le Douglas.

LES FORMES CLINIQUES :

Elles sont ombreuses. Les formes atypiques sont les plus fréquentes. Elles rendent le diagnostic plus difficile.

FORME PAUCISYMPATOMATIQUE :

Forme douloureuse pure sans anomalies menstruelles.

FORME PSEUDO-ABORTIVE :

S'accompagne d'une hémorragie importante faite de sang rouge.

Elle simule un avortement en cours.

D'où la règle de penser à une GEU devant un curetage blanc.

FORME SELON LE TERRAIN :

-GEU après plastie tubaire : souvent non ou peu douloureuse.

-GEU récidivante : se voit dans 10 à 15 % des cas. 9 fois sur 10, la récurrence intéresse la trompe controlatérale.

-GEU chez une femme porteuse de stérilet : 5 à 10 % des cas.

FORME ASSOCIÉE :

Aune grossesse intra-utérine, exceptionnelle 1/10000grossesses, FIV 1 %.

FORME SIMULANT UNE SALPINGITE :

Douleur, fièvre, hyperleucocytose chez une femme porteuse de DIU. D'où l'intérêt du dosage des BHCG.

FORME PSEUDO-OCCLUSIVE :

FORME PSEUDO-APPENDICULAIRE :

En cas de GEU localisée à droite.

FORMES ÉVOLUTIVES :

Elles sont importantes à connaître. Elles sont représentées par les complications hémorragiques qui constituent le mode évolutif habituel de la GEU.

Plusieurs tableaux cliniques :

* L'INONDATION PÉRITONÉALE CATACLYSMIQUE :

Le tableau clinique est celui d'une jeune femme qui accuse brutalement une douleur hypogastrique atroce, syncopale, suivie d'un état de choc.

Le diagnostic d'une hémorragie interne est évident devant :

- La pâleur extrême des téguments et des muqueuses.
- La respiration rapide et superficielle
- Les extrémités froides et couvertes de sueur.
- La tachycardie importante associée à un pouls petit et filant.
- La TA abaissée et pincée voir effondrée.
- L'abdomen ballonné, mais souple sans contracture. Il existe tout au plus une sensibilité de l'hypogastre.
- La matité des flancs
- Le cri du douglas au toucher vaginal ++.

Le diagnostic fait, il faut d'extrêmes urgences :

- Faire un groupe sanguin rhésus de la malade.
- Mettre une voire 2 voies d'abord veineuses de bon calibre.
- Commencer immédiatement la réanimation : transfusion de sang isogroupe et isorhésus.
- Procéder d'urgence au traitement chirurgical.

* LA FORME ATTÉNUÉE :

C'est la forme la plus fréquente; elle s'observe lorsque l'hémorragie est moins importante ou procède en plusieurs temps. Le tableau clinique est fortement évocateur de GEU.

Signes fonctionnels :

- douleur brutale, mais d'intensité faible ou modérée.
- tendance syncopale avec quelques sueurs froides.
- pâleur soudaine constatée par l'entourage.

L'interrogatoire trouve des arguments évocateurs de GEU : une notion de terrain, des perturbations menstruelles, parfois un retard de règle.

À l'examen :

- le pouls est accéléré : signe important.
- la TA est abaissée au voisinage de 10.
- il existe une pâleur cutanéomuqueuse.
- l'abdomen est souple, un peu ballonné.
- le cul-de-sac de douglas est très douloureux au toucher vaginal.

Les examens complémentaires révèlent :

- à la NFS : une anémie et une discrète hyperleucocytose.
- à l'échographie : un épanchement intra péritonéal.
- à la coelioscopie : une GEU compliquée d'un hémopéritoine

Une réanimation et un traitement chirurgical s'imposent d'urgence.

***L'HÉMATOCÈLE :** il fait suite à une fissuration ou à un avortement tubo-abdominal passés inaperçus. Le sang déversé s'accumule dans le douglas.

Signes fonctionnels :

- Pesanteur hypogastrique.
- Signes de compression rectale et vésicale.

L'interrogatoire trouve :

- un retard des règles.
- des ATCD de douleurs hypogastriques.

L'examen objective :

- une anémie et un subictère.
- un abdomen ballonné.
- une matité hypogastrique à convexité supérieure plongeant en bas derrière la symphyse pubienne.
- Au toucher vaginal : un col refoulé en haut et en avant par une masse rétro-utérine, occupant le douglas et de consistance variable avec l'ancienneté de la collection sanguine. L'utérus est chassé dans l'abdomen et n'est pas perçu.

L'échographie : montre une collection hétérogène parfois anéchogène derrière l'utérus.

Les β HCG sont négatives une fois sur deux.

L'évolution :

- est rarement favorable. L'hématocèle s'organise et se résorbe de façon lente en laissant des séquelles adhérentes sources d'algies pelviennes.
- se fait le plus souvent vers l'infection. Un abcès pelvien se constitue avec risque de fistulisation dans les organes de voisinage : colon, grêle...

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Formes vues tôt : avortement spontané précoce, salpingite, kyste de l'ovaire compliqué. C'est la coelioscopie qui redresse le diagnostic.

Hémopéritoine : kyste de l'ovaire hémorragique rompu, ovulation hémorragique.

Hématocèle : plastron appendiculaire, sigmoïdite, fibrome enclavé dans le Douglas.

LE TRAITEMENT

Il a beaucoup évolué durant ces dernières années.

1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT :

- supprimer la GEU.
- préserver la fertilité ultérieure
- limiter le risque de récurrence.
- réduire au maximum la morbidité du traitement.

Ces objectifs seront au mieux réalisés lorsque le traitement de la GEU est entrepris précocement. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

2. LES MOYENS :

- Réanimation médicale
- Abstention thérapeutique
- Traitement chirurgical : conservateur/radical
- Traitement médical

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

- La chirurgie conventionnelle :

Le traitement classique de la GEU était la laparotomie, deux propositions s'offraient aux chirurgiens :

- . Le traitement radical : c'est la salpingectomie.
- . Le traitement conservateur : plusieurs possibilités :
 - * Expression digitale de la GEU et son accouchement par le pavillon.
 - * microcésarienne tubaire : salpingotomie.

- La chirurgie percoelioscopique :

Actuellement traitement de référence. Soit :

- Traitement conservateur; incision de la trompe, aspiration de la GEU, lavage de la cavité péritonéale, surveillance par dosage des BHCG en post-opératoire.
- Traitement radical : salpingectomie.

Plusieurs avantages :

- Laisse moins d'adhérences.
- Moindre risque infectieux.
- Hospitalisation plus courte.

LE TRAITEMENT MÉDICAL :

Le traitement médical de 1^{ère} intention de la GEU prend actuellement de plus en plus de place dans la pratique courante.

Il vise à bloquer le développement du trophoblaste par injection de méthotrexate dans la trompe lors de la coelioscopie ou sous échoguidage. Le produit peut aussi être administré par voie intra musculaire.

Généralement :

- 50 mg/m² ou 1 mg/kg par voie IM.
- 10 à 20 mg en injection in situ.

Le bilan préthérapeutique comporte : Groupe, Rhésus, RAI, β -HCG quantitatif, NFS, plaquettes, Créatinine, ALAT-ASAT.

Le traitement médical de 2^{ème} intention en cas de reprise évolutive d'une GEU ayant bénéficié d'un traitement conservateur est par contre de pratique plus courante.

Le suivi doit être régulier, par le même intervenant

- Clinique : 1 fois/semaine
- Échographique : à la demande
- Biologique : β -HCG J4, J7, J14, J21, J28, puis β -HCG hebdomadaire

Les bonnes indications du traitement médical sont :

- Antécédents de chirurgies pelviennes
- Adhérences majeures
- Contre-indications à l'anesthésie
- Grossesse ovarienne, cornuale ou interstitielle, sur trompe unique
- Échec du traitement conservateur par coelioscopie
- GEU diagnostiquée précocement (HCG < 1000)
- Patientes asymptomatiques
- GEU après AMP

Les contre-indications du méthotrexate sont :

- Suspicion de rupture tubaire
- Instabilité hémodynamique
- GEU > 4 cm
- HCG > 5,000 UI (10,000 UI)
- Activité cardiaque fœtale +
- Follow-up incertain.

3. LES INDICATIONS :

- Le traitement per coelioscopique conservateur est le traitement de principe.

- Le traitement radical est indiqué en cas :

- D'hématosalpinx de plus de 6 cm.
- D'hémorragie tubaire incontrôlable.
- De trompe pathologique comportant un risque évident de récurrence.
- Récurrence de GEU sur la même trompe
- De non-désir de nouvelles grossesses.
- HCG > 20000 UI
- Adhérences tubaires massives
- Grossesse interstitielle.

- Le traitement par laparotomie voit actuellement ses indications limitées :

- GEU interstitielle.
- Hématocèle enkystée.
- État de choc grave.
- Obésité extrême.
- Pelvis très adhérentiel.

4. LE POSTOPÉRATOIRE :

- Surveillance clinique
- NFS
- Supplémentation martiale
- Gamma globulines si Rh Négatif
- Bilan IST
- Histologie pièce opératoire
- Contraception locale ou EP
- HSG si TTT conservateur en cas de désir de grossesse
- Échographie précoce lors des grossesses ultérieures

LA PRÉVENTION

Le meilleur traitement de la GEU est le traitement préventif basé sur :

- Prévention primaire : prévention des IST, préservatifs, traitement rapide et efficace des infections génitales, campagne antitabac
- Prévention secondaire : dépistage des patientes à risque, Diagnostic précoce des GEU.

CONCLUSION

LA GROSSESSE EXTRA UTERINE Y PENSER TOUJOURS C'EST NE PAS Y PENSER ASSEZ.

Henri Mondor

ÉVALUATION FORMATIVE

Q1- Parmi les éléments anamnestiques et les antécédents suivants, quels sont ceux qui peuvent être retenus comme facteurs étiologiques de la GEU.

1. Plastie tubaire.
2. Dystrophie ovarienne.
3. Endometriose.
4. Fausses couches spontanées répétées.
5. Infection génitale haute.
6. Moyens contraceptifs locaux.

Q2- Parmi les signes suivants, trois sont évocateurs de GEU. Lesquels ?

1. Métrorragies noirâtres.
2. Douleur pelvienne unilatérale.
3. Réaction immunologique de grossesse négative.
4. Douleur vive dans le cul-de-sac de douglas
5. Signes sympathiques de grossesse exagérés.

Q3- Les tests de grossesse étant positifs et la clinique évocatrice, quelle est l'association de signes échographiques classiques en faveur d'une grossesse ectopique ?

1. Utérus augmenté de volume.
2. Utérus vide.
3. Échos intra-utérins sans sac gestationnel.
4. Masse annexielle liquidienne.
5. Masse annexielle échogène (11)
6. Lame liquidienne dans le cul-de-sac de douglas.

Q4- Toutes les propositions suivantes sur l'hématocèle sont exactes, sauf une, laquelle ?

1. Il fait suite à un éclatement tubaire.
2. Il se manifeste par des signes de compression vésicale et rectale.
3. Le col utérin est refoulé en haut et en avant
4. Le toucher vaginal perçoit une masse rétro-utérine.
5. il peut évoluer vers l'abcédation.

Q5- Au cours d'une intervention pour GEU, tous les éléments suivants interviennent dans le choix entre un traitement radical ou conservateur, sauf un, lequel ?

1. État de la trompe atteinte.
2. État de la trompe controlatérale
3. Le siège de la GEU au niveau de la trompe
4. Les adhérences pelviennes
5. Le désir ou non de nouvelles grossesses.
6. L'état de corpulence de la femme.

Réponses :
Q1. 1, 3, 5
Q2. 1, 2, 4
Q3. 2, 5, 6
Q4. 1
Q5. 6

LES FIBROMES UTÉRINS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) suspecter un fibrome utérin sur les éléments anamnestiques et cliniques.
- 2) demander les examens complémentaires nécessaires en cas de suspicion d'un fibrome utérin.
- 3) diagnostiquer une complication d'un fibrome en fonction du contexte clinique.
- 4) suivre une patiente enceinte ayant un fibrome utérin.
- 5) poser les indications thérapeutiques devant un fibrome utérin.

Pré-requis:

- _ Anatomie de l'utérus avec sa vascularisation.
- _ Physiologie du cycle menstruel.
- _ Physiologie de l'endomètre.
- _ Histologie de l'utérus.
- _ Modes d'action des hormones stéroïdes au niveau cellulaire.

I- INTRODUCTION- DÉFINITION

Les fibromyomes, plus communément dénommés fibromes, myomes, leiomyomes, sont des tumeurs bénignes développées au dépens des cellules musculaires de l'utérus. Ce sont des tumeurs oestrogéno-dépendantes.

Leurs manifestations cliniques sont multiples, toutefois la majorité d'entre eux est asymptomatique. Elles correspondent à la principale indication d'hystérectomie en phase pré ménopausique. Le risque de dégénérescence est très faible et hypothétique. Le lien entre fibrome et hémorragie n'est pas systématique. L'apport de l'échographie est essentiel dans la prise en charge diagnostique.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE

II.1. FREQUENCE :

Le fibrome est la tumeur la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Cette pathologie se situe en 30 et 50 ans. 20 % des femmes de 30 ans et 40 % des femmes de 50 ans en sont porteuses. Les fibromes constituent la première indication d'hystérectomie pour lésions bénignes et sont retrouvés chez 5% de femmes infertiles.

II.2. FACTEURS DE RISQUE :

II.2.1. FACTEURS NON MODULABLES :

☑ **L'âge** : La fréquence augmente avec l'âge et elle est corrélée à la sécrétion oestrogénique: jamais avant la puberté, rarement avant 20 ans, régression durant la ménopause.

☑ **Ethnie** : plus fréquente chez les femmes noires et caucasiennes

☑ **ATCDS familiaux de fibromes utérins** :

☑ **Ménarche précoce** : (hyper oestrogénie)

☑ **Infertilité** : (dysovulation et insuffisance lutéale).

II.2.1. FACTEURS MODULABLES :

facteurs favorisants	facteurs protecteurs
- obésité	- Post ménopause
- Nulliparité	- Multiparité
- Pré ménopause	- Tabagisme (effet anti oestrogénique)
	- pillule

III- ETIOPATHOGENIE :

Pathogénie complexe et encore mal connue. Sur le plan cytogénétique, chaque fibrome correspondrait à une tumeur monoclonale issue d'une cellule myométriale (fibroblaste ou cellule mésenchymateuse) ayant subi une mutation somatique.

III.1. FACTEURS GÉNÉTIQUE

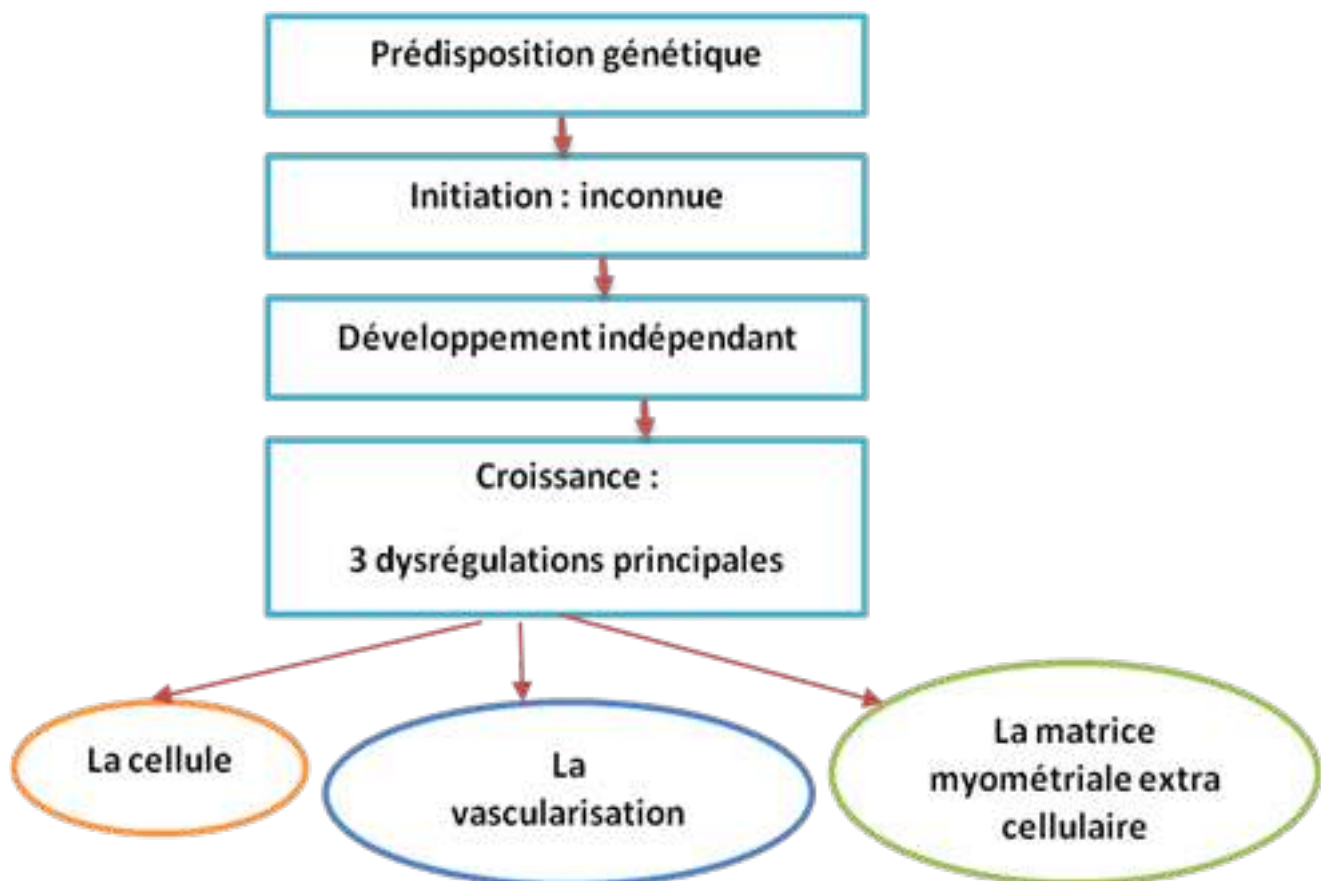
- Mutations ou réarrangements du bras long du chromosome 7
- Duplications région q13-15 du chromosome 12, q23-24 du chromosome 14
- Réarrangements impliquant le chromosome 6 p21 et le chromosome 10 q22

III.2. HORMONES STÉROÏDES

- L'œstradiol stimule la croissance des cellules musculaires utérines.
- La progestérone inhibe de la mort cellulaire programmée (rôle trophique).
- La prolactine a une activité mitotique au niveau de la cellule du myome et sur les cellules myométriales normales.

III.3. FACTEURS DE CROISSANCE RÉGULÉS PAR LES STÉROÏDES

- EGF, IGF, PDGF, GF
- Facteurs angiogéniques : VEGF, HBG



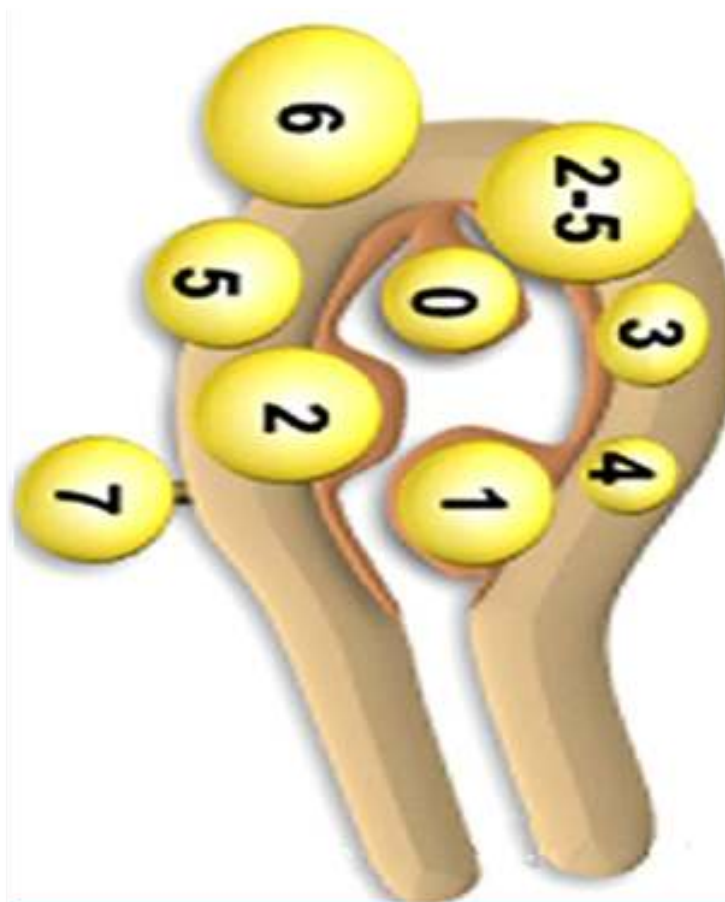
IV -ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Tumeur mésenchymateuse développée aux dépens du muscle lisse et souvent séparée du myomètre normal par une pseudo-capsule liée à la condensation du tissu conjonctif. En fait, la tumeur n'est pas entourée d'une capsule propre, mais elle refoule et tasse en périphérie le myomètre avoisinant dont elle est séparée par une limite nette constituant un bon plan de clivage pour le chirurgien. La vascularisation est assurée par une couronne vasculaire dans le myomètre périphérique, couronne plus ou moins développée selon la vitesse de croissance du fibrome et l'état hormonal local.

Chaque myome est d'origine unicellulaire (monoclonale) : ainsi deux myomes chez la même patiente, provenant donc de cellules différentes, peuvent donc avoir une évolution tout à fait différente.

Selon leur situation au niveau de l'utérus, on distingue plusieurs types de fibromes

Classification anatomiques des fibromes utérins (FIGO 2011)



Sous-muqueux	0	Pédiculé intra-cavitaire
	1	< 50% intra-mural
	2	≥ 50% intra-mural
Intra-mural ou interstitiel	3	100% intra-mural, au contact de l'endomètre
	4	Intra-mural
Sous-séreux	5	Sous-séreux, ≥50% intra-mural
	6	Sous-séreux, <50% intra-mural
	7	Sous-séreux pédiculé
Autres	8	Autre, parasite (cervical, ligament rond, ligament large)
Hybride (touchant à la fois l'endomètre et la séreuse)	2-5	Deux chiffres séparés d'un trait d'union, le premier, précisant le rapport avec l'endomètre, le second avec la séreuse) Exemple : Hybride, sous-muqueux de classe 2 et sous-séreux de classe 5

TDD : fibrome simple non compliqué chez une patiente en âge de procréation

V.1. INTERROGATOIRE :

V.1.1. LES SIGNES FONCTIONNELS :

Il est important de souligner qu'environ 50 % des fibromes sont asymptomatiques et sont découverts au cours d'un examen gynécologique systématique, d'une échographie ou d'une technique d'imagerie pelvienne.

☒ **Ménorragies :**

C'est le principal signe révélateur. Les règles sont augmentées en durée et en abondance. Il faut faire préciser à la patiente le nombre de changes par jour et la présence ou non de caillots. Ces hémorragies ne sont pas directement en rapport avec le fibrome lui-même, mais résultent des modifications de la cavité utérine altérant la contractilité du myomètre et de l'hyperplasie endométriale généralement associée dans le contexte d'insuffisance lutéale.

☒ **Mérorragies :**

Elles sont rarement isolées. Le plus souvent il s'agit de ménométrorragies.

☒ **Pesanteur pelvienne :**

Une pesanteur pelvienne ou des signes de compression des organes de voisinage responsables de pollakiurie par irritabilité vésicale ou de constipation par compression digestive peuvent être un mode révélateur.

☒ **Dysménorrhée :**

V.1.2. RECHERCHE DES ANTÉCÉDENTS :

- ATCDS familiaux de fibrome

- ATCDS personnels : médicaux, chirurgicaux (chirurgie pelvienne, chirurgie de fibrome), gynéco-obstétricaux (avortements à répétition, accouchements prématurés, infertilité, contraception).

V.2. EXAMEN CLINIQUE :

On appréciera :

☒ L'état général (anémie),

☒ L'examen de seins (+/- mammographie),

☒ L'examen de l'abdomen (masse abdomino-pelvienne) et des fosses lombaires.

☒ Appréciation de la statique pelvienne : chercher une incontinence urinaire à l'effort et/ou un prolapsus urogénital associé

☒ L'examen gynécologique :

- **Ex au spéculum:**

☒ Col sain et fermé le plus souvent.

☒ Parfois col dévié, dans n'importe quelle direction, ou encore très ascensionné voire invisible.

☒ Rarement fibrome accouché par le col formant une masse fragile et irrégulière entourée par un bourrelet cervical.

☒ Frottis cervico-vaginaux comme pour tout examen gynécologique de surveillance.

- **Toucher vaginal :**

• permet de reconnaître l'augmentation du volume de l'utérus, sa consistance ferme, caractéristique, sa surface déformée par des bosselures de fibromyome plus ou moins exubérant.

• masse latéro-utérine mobile avec l'utérus solidaire à celui-ci et non séparée par un sillon. Les mouvements incriminés à l'utérus sont transmises à la masse.

V.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

V.3.1. L'ÉCHOGRAPHIE PELVIENNE : c'est l'examen diagnostique de référence. L'échographie doit être réalisée par voie transabdominale et transvaginale.

- Elle confirme le diagnostic : typiquement c'est une masse myométriale arrondie un peu moins échogène que le muscle utérin adjacent.

- Elle permet de préciser : la position des fibromes dans le pelvis et dans le myomètre, leur taille, leur nombre et leurs modifications. Elle permet également de distinguer les fibromes sous-séreux, sous-muqueux et interstitiel.

- Elle élimine une grossesse intra-utérine, un kyste de l'ovaire et une hyperplasie de l'endomètre.

V.3.2. L'IRM : L'IRM est indiquée en cas d'échographie d'interprétation difficile. Elle permet de faire le diagnostic positif et de une cartographie exacte des myomes et d'éliminer un diagnostic différentiel (léiomyosarcome, adénomyome, masses annexielles)

V.3.3. L'HYSTÉROSCOPIE DIAGNOSTIQUE : C'est l'examen-clé pour apprécier le retentissement intra cavitare des fibromyomes. En visualisant la cavité utérine par l'intérieur, elle permet de préciser les déformations et les lésions endométriales associées et permet de guider une biopsie d'endomètre ou un curetage biopsique. Elle permet surtout d'apprécier les possibilités de résection endoscopique d'un fibrome sous-muqueux.

V.3.4. L'HYSTÉROGRAPHIE: L'indication de l'hystérographie dans le diagnostic et le bilan d'une pathologie myomateuse se sont rétrécis avec les années. Elle garde uniquement un intérêt pour apprécier le retentissement des myomes sur la cavité utérine et en cas d'infertilité associée, elle permet de pratiquer le bilan de la perméabilité tubaire dont le diagnostic peut modifier la prise en charge de l'infertilité.

V.3.5. LE TDM ABDOMINO-PELVIEN : Moins performant que l'échographie, le scanner n'est généralement pas indiqué, sauf en cas de localisation particulière, notamment si l'on suspecte une compression urétérale.

V.3.6. EXAMENS BIOLOGIQUES : NFS : à la recherche d'une anémie ferriprive.

VI. FORMES CLINIQUES :

VI.1. LES FORMES COMPLIQUEES:

VI.1.1. COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES :

Un fibrome sous-muqueux peut être responsable d'une hémorragie plus importante pouvant entraîner une anémie. Les autres formes topographiques des fibromes (sous-séreux et interstitiel) sont rarement à l'origine de saignements.

VI.1.2. COMPLICATIONS DOULOUREUSES :

a) La nécrobiose aseptique d'un fibrome : est la principale cause des douleurs en cas de fibrome. Elle est secondaire à l'ischémie du fibrome et associe des douleurs pelviennes variables avec une fièvre entre 38° et 39°, parfois des métrorragies de sang noirâtre. Au toucher vaginal, le fibrome est augmenté de volume, douloureux à la palpation. L'échographie met en évidence une image en cocarde avec une hyperéchogénicité centrale. Le traitement est médical associant :

- ☐ repos au lit et glace sur le ventre
- ☐ des AINS (contre-indiqués en cas de grossesse) et des antalgiques
- ☐ une antibiothérapie peut se discuter.
- ☐ Une chirurgie dans un deuxième temps (après un délai de 3mois).

b) La torsion d'un fibrome sous-séreux pédiculé :

Réalise un abdomen aigu. Dans certains cas la torsion entraîne la rupture d'une grosse veine superficielle avec hémorragie intra péritonéale. L'intervention en urgence pose le diagnostic et permet seule le traitement.

c) le sphacèle d'un fibrome pédiculé accouché par le col :

Il réalise une nécrobiose septique et se traduit par des coliques expulsives et des pertes fétides. Le fibrome est friable et hémorragique apparaît noirâtre ou violacé au spéculum. Un traitement par antibiothérapie à large spectre initialement s'impose suivie dans un deuxième temps d'une chirurgie

VI.1.3. COMPLICATIONS MÉCANIQUES :

compression des organes de voisinages

- la vessie : rétention d'urines,
- du rectum : ténesme,
- des veines pelviennes : thromboses ou d'œdèmes des membres inférieurs,
- compression nerveuse responsable de sciatalgie,
- compression des uretères : urétéro-hydronéphrose, voire de coliques néphrétiques ou de pyélonéphrites.

VI.1.4. TRANSFORMATION MALIGNE :

Le lien fibromyome-sarcome est incertain et aucune filiation à ce jour n'a été démontrée.

VI.2. FIBROME UTERIN ET INFERTILITE :

Le fibrome utérin peut être une cause d'infertilité. La responsabilité d'un fibrome dans une infertilité ne sera admise qu'après un bilan complet de stérilité.

Différents mécanismes peuvent expliquer cette relation entre myome et infertilité:

- ☐ Altération du transport des gamètes ou de l'embryon dans le tractus génital et distorsion de la cavité utérine.
- ☐ Développement anormal de l'endomètre en rapport avec une inflammation ou une altération de la vascularisation, et pouvant être responsable de l'échec de nidation.

- ☐ Modification quantitative et qualitative des contractions utérines physiologiques.
- ☐ Compressions des ostias tubaires.
- ☐ Diminution de la production de certains facteurs de croissance, perturbant l'implantation embryonnaire.

Dans le cadre de l'AMP, il semble que la présence de fibrome sous-muqueux ou interstitielle entraîne une réduction du taux de grossesse. La prise en charge de ces fibromes afin de permettre une amélioration des résultats de l'AMP en absence de facteur d'infertilité associé, paraît dans ce cas légitime. Mais il faut garder à l'esprit que cette prise en charge n'est pas non plus sans risques, afin d'évaluer le rapport bénéfices/risques.

Il n'existe probablement pas de bénéfice à effectuer une myomectomie avant une FIV afin d'améliorer les résultats, quand le myome est sous-séreux et/ou interstitiel et ne déformant pas la cavité utérine. Cependant, en cas de myome sous-muqueux ou interstitiel déformant la cavité utérine, la chirurgie est justifiée, mais n'est pas sans risques : hémorragie pouvant aller jusqu'à l'hystérectomie, adhérences post opératoires notamment au niveau des annexes et pouvant être responsable d'infertilité par la suite, ou encore rupture utérine lors d'une grossesse ultérieure.

VI.3. FIBROME UTERIN CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

La fréquence des fibromes au cours de la grossesse est de l'ordre de 1 à 4%. L'interaction fibrome et grossesse est double; ainsi, Les fibromes peuvent compliquer l'évolution de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum. Réciproquement, l'état gréviste peut faciliter l'évolution des fibromes vers les complications.

a) influence de la grossesse sur le fibrome :

- modification de la taille des fibromes :

La plupart de fibromes restent stable, et diminue même au cours de la grossesse (2ème et 3ème trimestre).

- Evolution vers la nécrobiose aseptique :

La nécrobiose survient durant le 2ème trimestre de la grossesse. Elle est secondaire à des troubles de la vascularisation du fibrome, provoquant une ischémie.

- Torsion d'un myome sous-séreux pédiculé :

Elle est rare, et s'observe plus en post partum qu'au cours de la grossesse.

- Complications infectieuses d'un fibrome :

Le fibrome suppuré ou pyomyoma est une complication rare mais potentiellement létale. Elle s'observe durant le post partum.

b) Influence du fibrome sur la grossesse :

L'évolution de la grossesse est en général assez simple, mais les fibromes peuvent avoir des conséquences probables sur toutes les étapes du développement fœtal.

☐ Au premier trimestre : Fausses couches spontanées précoces :

☐ Au deuxième et troisième trimestre : Le RCIU/ MAP et accouchements prématurés/ Anomalie de la présentation : (pré-sentation de siège et transverse)

☐ Au cours de l'accouchement :

- La Dystocie mécanique : est due à des myomes isthmiques ou cervicaux, qui sont dits prævia, gênant ainsi l'accommodation de la tête fœtale,

- La Dystocie dynamique :

- Hémorragies de la délivrance : s'expliquent par des difficultés de rétraction et d'involution utérine liées aux fibromes, pouvant même aller jusqu'à l'atonie utérine. C'est pour cela qu'on insiste sur le fait que les femmes doivent toujours être informées des risques d'hystérectomie d'hémostase au décours de l'accouchement, qu'il soit voie basse ou haute.

☐ Au cours du post partum :

- o Risques infectieux du post-partum : sont classiquement augmentés. Les infections du post-partum comme l'endométrite doivent faire craindre une nécrobiose septique, quand le myome au contact de la cavité utérine, se scaphèle.

- o Risques thromboemboliques du post-partum : sont classiquement augmentés et sont favorisés par l'âge maternel, l'anémie, l'infection, les manœuvres obstétricales et les interventions éventuelles.

VII. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

VII.1 DEVANT DES MENOMETRORRAGIES

- Polype utérin

- Déséquilibre hormonal

- Hyperplasie ou atrophie endométriale

- Adénomyose, endométriose

- Cancers : col utérin, endomètre, ovaire (rare)

VII.2. DEVANT DES DOULEURS OU MASSE PELVIENNE

☐ Endométriose

☐ Pathologie annexielle : kyste ovarien, torsion annexielle, grossesse extra-utérine, cancer de l'ovaire

- ☐ Pathologie utérine : cancer du col, cancer du corps utérin
- ☐ Pathologie digestive : infectieuse, néoplasique, fonctionnelle
- ☐ Pathologie urologique : vésicale (néoplasique, infectieuse), rein pelvien.

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUES :

VIII.1. MOYENS THERAPEUTIQUES :

L'évolution spontanée est imprévisible ; toutefois, les fibromes régressent habituellement après la ménopause.

VIII.1.1. ABSTENTION THERAPEUTIQUE :

C'est la règle pour les fibromes asymptomatiques de volume modéré et de découverte fortuite.

VIII.1.2. TRAITEMENT MEDICAL :

- Les progestatifs sont habituellement utilisés. Ils visent à minimiser les saignements liés à l'hyperoestrogénie relative en compensant l'insuffisance lutéale, mais ne peuvent réduire le volume des fibromes. Les progestatifs sont prescrits du 15^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, et du 5^e au 25^e jour si un effet contraceptif est souhaité. Les dérivés de la 19-norprogestérone (norpregnanes) sont actuellement les plus utilisés : Lutényl®, Surgestone®.

- En cas de volume jugé trop important et/ou d'anémie sévère, la prescription d'agonistes de la LH-RH (décapitup®) peut être indiquée dans un but exclusivement pré- ou péri-opératoire et pour des durées inférieures à 6 mois.

- modulateur des récepteurs de la progestérone : (ESMYA® 5 mg) indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Son principe actif, l'ulipristal acétate est caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques. Ce principe actif exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur taille par le biais de l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose. La posologie est de 1 comprimé par jour, pendant une durée maximale de 3 mois.

VIII.1.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

a) Traitement chirurgical conservateur : la myomectomie

L'indication du traitement conservateur des fibromes est guidée par le désir de la patiente de préserver sa fertilité.

La myomectomie par voie abdominale par laparotomie ou par coelioscopie selon la taille du fibrome fragilise le myomètre, surtout en cas d'ouverture de la cavité utérine.

La Résection de fibrome endo cavitaires sous hystéroscopie pour les fibromes intra cavitaires. La résection hystéroscopique des fibromes est la technique de référence en cas de myomes sous-muqueux symptomatiques respectant les critères suivants : taille < 4 cm et développement majoritairement intra cavitaires.

b) Traitement chirurgical radical : hystérectomie

VIII.1.4. AUTRES MESURES THERAPEUTIQUES :

- Embolisation
- Myolyse
- Réduction endométriale

VIII.2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

a) indications du traitement médical : Seulement si myomes symptomatiques à condition qu'ils ne soient pas sous-muqueux, car ils relèvent en première intention d'un traitement chirurgical.

Les objectifs de ce traitement médical sont; la réduction des signes fonctionnels et l'accessibilité de certains myomes à la chirurgie

Ce traitement est classiquement de courte durée (moins de 6 mois), et nécessite une surveillance pour évaluer l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires.

b) Indications du traitement chirurgical : Les indications chirurgicales restent basées sur des données « empiriques », mais relativement consensuelles :

- utérus myomateux associé à des ménométorrhagies fonctionnelles résistantes au traitement médical, surtout en cas de retentissement général (anémie, transfusions) ;
- myomes comprimant les organes de voisinage avec retentissement notamment sur l'appareil urinaire ;
- myomes sous-séreux pédiculés tordus ou en nécrobiose, responsables de douleurs pelviennes.
- myomes de très gros volume responsable de douleurs pelviennes

CONCLUSION:

Le fibrome utérin est une pathologie fréquente chez la femme en âge de procréation.

Le diagnostic est facile moyennant un bon examen clinique et une échographie pelvienne.

La survenue d'une complication d'un fibrome doit être diagnostiquée et prise en charge convenablement.

Le traitement médical des fibromes utérins a pour objectif principal de diminuer les symptômes en rapport avec le fibrome.

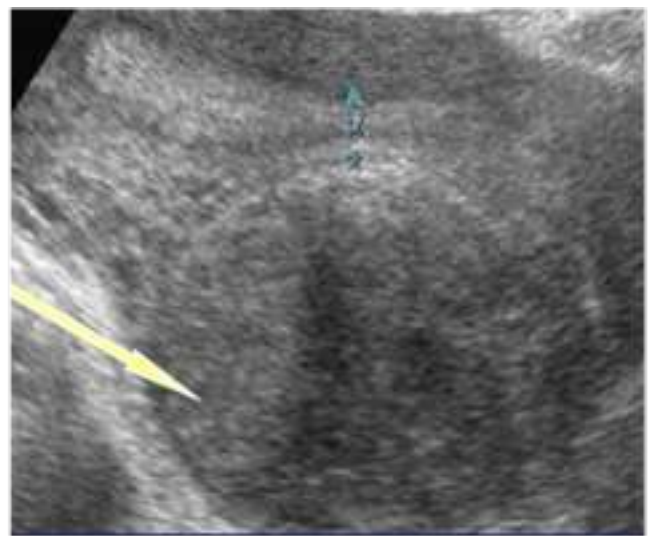
Le choix entre une chirurgie conservatrice et radicale dépend de désir de grossesse, de l'âge de la patiente et après évaluation du risque opératoire.

ANNEXES

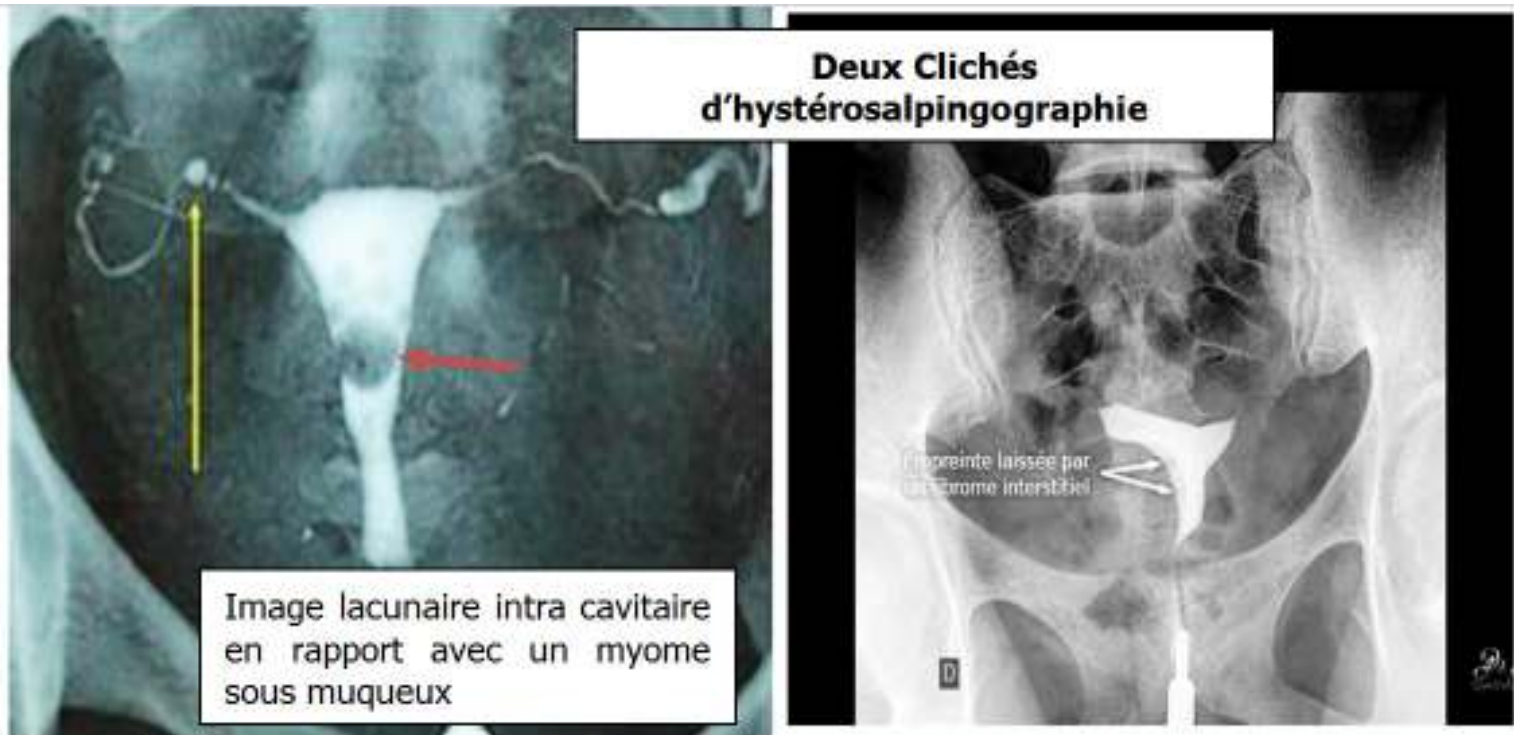
ANNEXE 1



**Écho endovaginale (coupe longitudinale)
Fibrome postérieur intra mural de type 3**



Écho endovaginale (coupe transversale): Grossesse intra utérine chez une femme porteuse de fibrome intra mural de type 4



ÉVALUATION FORMATIVE

QCM

1- Madame G. décrit, lors des règles, la perte de débris « comme de foie » ceci fait suspecter :

- A – Un fibrome sous-muqueux.
- B – Un trouble de la coagulation sanguine.
- C – Un polype accouché par le col.
- D – Une hyperplasie de l'endomètre.
- E – Un cancer de l'endomètre.

2- Le fibrome peut entraîner :

- A – Des ménorragies.
- B – Des ménométrorragies.
- C – Des métrorragies provoquées.
- D – Des coliques de type expulsif.
- E – Un spotting.

3- En cas de suspicion de fibrome, il convient de réaliser :

- A – Une hystérographie.
- B – Numération et formule sanguine.
- C – Un scanner pour évaluer les possibilités chirurgicales.
- D – Une échographie.
- E – Une UIV pour dépister une compression urétérale.

4- En cas de ménorragies associées à un fibrome sous-séreux, on propose comme traitement de première intention :

- A – Progestatif du 15^{ème} au 24^{ème} jour pendant un cycle.
- B – Hystérectomie par voie vaginale.
- C – Progestatif du 5^{ème} au 24^{ème} jour (20 jours par mois) pendant 3 à 6 cycles.
- D – Curetage biopsique en cas d'hyperplasie ou de polypes associés;
- E – Myomectomie par coelioscopie du fibrome.

Réponses :

1. D : Il s'agit de débris de muqueuse utérine expulsée en bloc, témoin d'une hyperplasie de l'endomètre souvent associée au de saignements.
2. A – B – D : Les métrorragies provoquées sont observées en cas de cancer ou d'infection du col utérin; le spotting désigne une minime métrorragie sous pilule.
3. B – D : L'échographie est l'examen clé. Certaines anémies ferriprives peuvent se constituer à bas bruit en raison de règles abondantes.
4. C – D : Le fibrome sous-muqueux n'entraîne pas directement les ménorragies sont en rapport soit avec une pathologie associée de l'endomètre, soit avec un agrandissement de la cavité utérine.
- Le traitement progestatif ne sera efficace que si prescrit pendant une période du cycle suffisamment longue (20 jours) et un nombre de cycles suffisant (3 à 6).

LES INFECTIONS GÉNITALES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Connaître la flore normale du vagin chez une femme en période d'activité génitale
2. Savoir diagnostiquer une leucorrhée physiologique
3. Savoir diagnostiquer et traiter une leucorrhée à trichomonas
4. Savoir diagnostiquer et traiter une candidose vulvo-vaginale
5. Savoir diagnostiquer et traiter une leucorrhée à gonocoque
6. Savoir reconnaître et traiter une cervicite
7. Connaître les signes évocateurs d'une infection génitale haute
8. Connaître les formes compliquées des infections génitales hautes
9. Connaître les séquelles des IGH
10. Connaître les moyens thérapeutiques des IGH
11. Connaître les moyens de prévention des infections génitales
12. Planifier le suivi des patientes traitées d'une infection génitale haute

1. INTRODUCTION - DEFINITION

L'infection génitale est due le plus souvent à des germes sexuellement transmis. L'augmentation de la fréquence actuelle est liée à la précocité des rapports sexuels, à la multiplicité des partenaires et à l'abandon des contraceptions mécaniques. Elle revêt des aspects multiples, volontiers latents et trompeurs mais graves par leurs séquelles.

On distingue 2 types d'infections génitales:

• INFECTIONS GENITALES BASSES

- Leucorrhées
- Vaginites
- Cervicites

• INFECTIONS GENITALES HAUTES

- Salpingites
- Endométrites
- les collections purulentes pelviennes:
 - * pyosalpinx
 - * abcès ovariens ou tubo-ovariens
 - * pelvipéritonites

2. RAPPEL

2.1 Les leucorrhées physiologiques

proviennent :

□ de la desquamation vaginale, responsable de leucorrhée laiteuse, peu abondante, opalescente, augmentant en période prémenstruelle

□ de la glaire cervicale sécrétée par les cellules cylindriques de l'endocol qui augmente du 8e au 15e jour du cycle, translucide, cristallisant en feuille fougère.

Ces sécrétions physiologiques n'engendrent aucune irritation, ne sentent pas mauvais et ne contiennent pas de polynucléaires.

2.2 L'écosystème vaginal

Le vagin est un écosystème dynamique où chaque femme possède 8 à 10 germes en équilibre. La flore dominante est le bacille de Döderlein: lactobacille tapissant la muqueuse vaginale. Il transforme le glycogène contenu dans les cellules vaginales et cervicales en acide lactique. Cet acide lactique explique le PH acide du vagin qui est un facteur protecteur de la pullulation microbienne.

Cette flore vaginale évolue selon :

☐ l'âge : moins de bacille de Döderlein avant la puberté et après la ménopause

☐ le cycle : les aérobies diminuent avant et après les règles

☐ la contraception : en cas de stérilet, on constate une augmentation des anaérobies

Cette flore aéro-anaérobie équilibrée s'oppose à l'adhérence et à la colonisation des germes pathogènes dans le vagin.

2.3 LES GERMES RESPONSABLES D'INFECTIONS GÉNITALES

* les germes transmis sexuellement : – Trichomonas vaginalis

– Chlamydia trachomatis

– Neisseria gonorrhée

– HSV, HPV

* Les germes issus de la flore vaginale commensale : – Les entérobactéries

– Les streptocoques

– Les mycoplasmes

– Candida

– Les anaérobies

Il s'agit de bactéries pathogènes opportunistes qui ne causent habituellement pas de maladie, mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque les mécanismes de défense de l'hôte sont altérés: diabète, corticothérapie, immunodépression..

3. INFECTIONS GENITALES BASSES

3.1 INTERROGATOIRE

- Caractéristiques de l'écoulement : couleur, abondance, odeur (une odeur de poisson pourri oriente vers le Gardnerella vaginalis)

- Les signes fonctionnels d'accompagnement :

- le prurit oriente vers une mycose, la brûlure vers un trichomonas ou un germe banal
- les métrorragies font évoquer une endométrite ou l'origine néoplasique
- les douleurs pelviennes laissent suspecter une IGH associée

- Les circonstances de survenue :

- Post-coïtale (Infection sexuellement transmise (IST), néoplasie cervicale)
- Après un traitement antibiotique (une mycose)
- Lors d'une grossesse (physiologique, mycose)
- Port d'un stérilet (endométrite, salpingite)
- Terrain favorisant (diabète, corticothérapie, immunodépression)
- Notion d'IST : il faut rechercher des signes éventuels chez le partenaire

3.2 EXAMEN CLINIQUE

* **L'inspection** de la région vulvaire, vestibulaire et périnéale recherchera des rougeurs, des lésions de grattage, des vésicules ou des ulcérations.

* **L'examen au spéculum** permettra d'analyser l'écoulement (aspect, abondance, couleur), d'apprécier l'aspect de la glaire cervicale (limpide, louche), d'évaluer l'état de l'épithélium et de réaliser des prélèvements nécessaires.

NB: Le frottis de dépistage n'est pas optimal dans des conditions d'infection.

* **Le toucher vaginal** recherchera une douleur à la palpation ou à la mobilisation de l'utérus et des annexes.

Les données de l'examen clinique suffisent dans un grand nombre de cas pour faire le diagnostic étiologique et ainsi permettre l'instauration d'un traitement (ex : **vulvo- vaginite candidosique**)

3.3 LES PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES :

Ils permettent de rechercher l'agent infectieux en cause afin d'adapter la prescription thérapeutique. Cependant ces examens ne sont pas indispensables mais parfois nécessaires :

- si les signes cliniques ne sont pas typiques
- s'il existe des signes d'infection génitale haute
- en cas d'urétrite chez le partenaire
- en cas d'échec d'un premier traitement médical ou de récurrences des symptômes
- si les leucorrhées ont déjà motivé de nombreuses consultations

- Prélèvement vaginal :** recueil des sécrétions vaginales sur un écouvillon avec milieu de transport bactériologique standard. Les sécrétions sont prélevées au retrait du spéculum au niveau de la paroi vaginale postérieure.
- Prélèvement endocol :** mise en place du spéculum, introduire dans l'endocol, puis faire tourner 1 écouvillon avec milieu de transport bactériologique pour la recherche de gonocoque, puis un écouvillon avec milieu de transport spécifique pour Chlamydia
- Prélèvement urétral :** recueil de l'écoulement purulent au méat urétral sur 2 écouvillons (1 bactério standard et 1 avec milieu de transport Chlamydia)
- ECBU:** recueil (si possible le matin) de 5-10 ml des urines du début de miction

3.4 ETIOLOGIES ET TRAITEMENT DES LEUCHORRHEES PATHOLOGIQUES

a. Vulvo-vaginite à trichomonas :

La vaginite à trichomonas est de contamination vénérienne, elle est un bon marqueur d'IST et ainsi justifie la recherche systématique d'autres germes.

Les leucorrhées sont verdâtres, mousseuses, spumeuses, abondantes et nauséabondes (odeur de plâtre frais). Au spéculum le vagin est rouge. Le col est framboisé, prenant le lugol, réalisant une colpité punctiforme à gros grains visible à l'œil nu. Le prurit est variable en intensité, il existe souvent des brûlures au moment des rapports ou des mictions.

Le traitement concerne les deux partenaires :

- ☐ soit un traitement unique de 2 g de métronidazole (Flagyl®)
- ☐ soit un traitement de 10 jours de 500 mg en deux prises quotidiennes de métronidazole
- ☐ soit un traitement local prolongé pendant 15 jours, ovule de métronidazole (Flagyl®).

b. Vulvo-vaginite mycosique :

Elle est due le plus souvent au *Candida Albicans*.

Le symptôme essentiel est le prurit. Intense parfois intolérable, le prurit entraîne souvent des dysuries. Au spéculum les leucorrhées sont blanches, cailloteuses (comme du lait caillé), grumeleuses, tapissant les parois du vagin. La vulve est sèche, oedémateuse avec de fréquentes lésions de grattage. L'extension sur le périnée postérieur est fréquente.

La prescription comprend un traitement spécifique antimycosique, tel l'éconazole (Gynopevaryl LP®), l'isconazole (Fazol®) ou le Fluconazole.

Le traitement local par ovule gynécologique et crème anti-fongique suffit le plus souvent. Le traitement per os est indiqué en cas de récurrences et aussi pour les femmes vierges.

Le traitement de confort utilise des solutions apaisantes de PH alcalin.

c. La vaginose bactérienne :

Gardnerella vaginalis est responsable d'une vaginite fréquente dont l'élément caractéristique est la mauvaise odeur (poisson pourri). Il est souvent associé avec différents germes anaérobies. En fait c'est la décarboxylation par les germes anaérobies des acides aminés élaborés par le *Gardnerella* qui est responsable de cette odeur caractéristique.

Les leucorrhées sont grisâtres, fluides, peu abondantes, adhérentes à la paroi vaginale. L'examen au spéculum note peu d'irritation locale.

Le germe est mis en évidence par culture mais aussi il est facilement reconnu par le test à la potasse (Sniff test) qui révèle, par application d'une goutte de potasse à un prélèvement sur lame, l'odeur caractéristique de poisson pourri.

Le traitement comprend un traitement monodose par métronidazole (Flagyl®) 2 g, soit un traitement associant amoxicilline (Clamoxyl®) 2 g/j pendant 7 jours et métronidazole (Flagyl®) ovule pendant 7 jours.

d. Les cervicites mucopurulentes :

Les cervicovaginites sont fréquentes et se manifestent par des leucorrhées purulentes. Au spéculum, le col est congestif et oedématisé associé à une inflammation des parois vaginales.

Le plus souvent, la cervicite ne provoque aucun symptôme (70% cas). La complication majeure est la salpingite.

Toute suspicion de cervicite doit être confirmée microbiologiquement : un Prélèvement bactériologique endocervical avant la mise en route du traitement antibiotique est indispensable. Les micro-organismes responsables sont *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*

- Cervicovaginites à *Neisseria gonorrhoeae*

Les leucorrhées sont jaunes ou verdâtres, purulentes avec parfois des signes d'urétrite. L'examen au spéculum trouve une cervicite avec glaire purulente, les parois vaginales sont rouges, saignant au contact.

La notion d'urétrite chez le partenaire ou d'écoulement méatique doit faire penser au diagnostic.

L'examen direct permet de trouver le diplocoque gram négatif. En cas de doute un ensemencement sur milieu spécifique sera réalisé. Il permettra d'isoler le germe et de faire un antibiogramme.

Le traitement concerne tous les partenaires, symptomatiques ou non car il s'agit d'IST.

Le traitement de choix est actuellement la Rocéphine® (ceftriaxone) à la dose de 500 mg par voie intramusculaire en une seule injection. L'abstention sexuelle jusqu'à guérison bactériologique.

- Cervicovaginites à *Chlamydia trachomatis*

C. trachomatis est l'étiologie principale des cervicovaginites, mais l'infection est très souvent asymptomatique. Le portage asymptomatique pouvant toucher 5 % à 10 % des jeunes femmes. Ils ne sont pas habituellement associés à des leucorrhées mais il faut les rechercher lorsqu'une IST est suspectée. En particulier en cas de glaire louche, de cervicite chez une femme jeune. L'évolution se fait souvent à bas bruit vers une salpingite aiguë ou chronique avec comme conséquences une stérilité tubaire post-salpingite. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *C. trachomatis* par culture ou par PCR d'un prélèvement de l'endocol. La sérologie de *C. trachomatis* est inutile.

Le traitement est basé sur les cyclines : 200 mg/j per os pendant 15 j ou l'azithromycine : 1 g per os dose unique.

e. Vulvo-vaginites à virus Herpès HSV² et HSV¹

L'herpès génital de primo-infection, parfois aigu, réalise des lésions ulcéro-vésiculeuses, des adénopathies satellites, voire fièvre. Le diagnostic repose sur l'isolement du virus dans les lésions fraîches sur milieu de culture spécifique ou par PCR. Les sérologies herpétiques ne permettent pas un diagnostic d'herpès génital devant des lésions cliniques, elles permettent de situer les lésions cliniques dans l'histoire naturelle de la maladie.

Le traitement d'un premier épisode d'herpès génital repose sur le valaciclovir : 500 mg X2/j pendant une durée de 5 à 10 jours. Les lésions sévères justifient un traitement par voie IV. De soins antiseptiques doivent être associés: éosine aqueuse, fluorescéine, pommade antivirale Cuterpès*- Traitement du partenaire.

f. Cas particuliers

- Leucorrhée de la femme ménopausée :

Un examen gynécologique complet s'impose pour ne pas passer à côté d'une lésion néoplasique. Il note le plus souvent une sécheresse vaginale avec vulve atrophique. Les deux causes de leucorrhées auxquelles il faut penser chez les ménopausées sont :

* l'atrophie par carence hormonale. Le traitement sera hormonal à base d'oestrogènes locaux : Trophigyl*

* l'origine néoplasique cervicale ou endométriale

- Leucorrhées de la petite fille :

Les vulvovaginites infectieuses sont possibles chez la jeune fille. Le plus souvent il s'agit de germes banaux, parfois une oxyurose ou une mycose. Il faut toutefois penser à la possibilité d'un corps étranger intravaginal que l'on sent parfois par le toucher rectal.

4. INFECTIONS GENITALES HAUTES

Les infections génitales hautes (IGH) sont dues essentiellement à la contamination de l'appareil génital par voie ascendante. Elles regroupent les endométrites, les infections utérines, les infections tubaires (salpingites) et les collections purulentes pelviennes caractérisant les formes compliquées : pyosalpinx, abcès ovariens ou tubo-ovariens, et pelvipéritonites. Les adolescentes et les femmes jeunes sont les plus concernées par le risque d'IGH. L'âge jeune constitue le principal facteur de risque, alors que les autres paramètres tels que l'âge des premiers rapports, le nombre total de partenaires, le mode de contraception, revêtent une moindre importance.

4.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE DES IGH :

Le diagnostic clinique d'une IGH non compliquée (salpingite) est souvent difficile. Les signes cliniques (signes fonctionnels et données de l'examen) sont souvent peu caractéristiques et les formes asymptomatiques sont nombreuses (70 % des cas).

a. Interrogatoire :

Il va également préciser :

- les antécédents génitaux, en particulier histoire d'IST et d'infection génitale
- Un changement récent ou fréquent de partenaire
- le mode de contraception
- L'existence d'un éventuel facteur favorisant : pose récente de dispositif intra-utérin (DIU), geste ou exploration endo-uté-

rin (curetage, hystérogaphie, hystéroscopie, insémination, etc.).

- Les signes fonctionnels : Ils sont peu intenses, dominés par :
 - des douleurs pelviennes uni- ou bilatérales, déclenchées ou aggravées par les rapports sexuels ou par l'effort.
 - des pertes d'origine utérine, fréquentes, se présentant sous la forme de leucorrhées purulentes. Elles peuvent être masquées par des métrorragies de faible abondance.
 - des douleurs de l'hypochondre droit, qui signent l'existence d'un syndrome de Fitz-Hughes-Curtis (inflammation de la capsule hépatique due à une péri-hépatite à Chlamydiae)
 - autres signes : fièvre, nausées ou vomissements (formes compliquées), signes fonctionnels urinaires ou syndrome rectal évocateur d'un abcès du cul-de-sac de Douglas.

b. Examen physique :

- ☑ Au spéculum, il existe souvent une cervicite. On peut voir des leucorrhées ou des saignements d'origine utérine
- ☑ Le toucher vaginal va rechercher l'existence de douleurs provoquées par la palpation utérine et/ou la palpation annexielle. La douleur peut être uni- ou bilatérale, associée ou non à une infiltration ou un empâtement d'un ou des deux culs-de sac. L'existence de douleurs à la mobilisation utérine ou au niveau annexiel constitue le critère clinique principal du diagnostic clinique d'une IGH
- ☑ L'état général est conservé. Une élévation modérée de la température est notée en cas d'IGH non compliquée. Une fièvre supérieure à 38,5 °C doit faire rechercher une forme compliquée (abcès pelvien, péritonite) ou une origine extra-génitale.

4.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

a. Examens micro-biologiques : Ils sont indispensables. Les IGH sont souvent multibactériennes et on doit réaliser systématiquement :

- Un prélèvement vaginal
- Un prélèvement endocervical (CT, NG)
- Un ECBU
- Retrait du DIU et mise en culture
- Si une coelioscopie est réalisée, des prélèvements seront effectués
- L'examen du partenaire et le prélèvement bactériologique urétral est très utile en cas de gonococcie.

b. Examens biologiques :

- La NFS montre une hyperleucocytose sanguine dans 70 % des IGH, surtout les formes compliquées
- Le dosage de la protéine C-réactive (CRP) est plus intéressant, son taux reflète la sévérité de l'IGH
- La vitesse de sédimentation (VS) n'a pas d'intérêt
- La sérologie de CT n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'une IGH
- Les sérologies des IST virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite B)

c. Échographie pelvienne : Elle est utile pour éliminer une autre pathologie ou pour chercher une complication à type d'abcès pelvien. Les critères échographiques classiquement décrits sont :

- paroi tubaire épaissie de plus de 5 mm
- des franges tubaires épaissies (septa incomplets en coupe longitudinale de la trompe et le signe de la roue dentée visible en coupe transversale)
- une extension ovarienne avec un abcès tubo-ovarien : image échogène hétérogène de contours flous

d. La TDM abdomino-pelvienne : Cet examen de deuxième intention peut être utile en cas de forme compliquée. Elle permet de distinguer l'origine digestive, urinaire ou gynécologique d'une infection.

e. La coelioscopie diagnostique : Ses intérêts sont multiples :

- diagnostique :
 - ☑ en confirmant ou infirmant le diagnostic initial
 - ☑ les formes catarrhales, où l'œdème tubaire et l'inflammation pelvienne dominant
 - ☑ des formes adhésives et suppurées.
 - ☑ L'examen de la région sus-hépatique (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis)
- Bactériologique : prélèvements intra péritonéaux
- pronostique : préciser la sévérité des lésions

4.3 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

De nombreux diagnostics peuvent se discuter :

- En dehors de la sphère génitale, on pense toujours à l'appendicite surtout si la douleur prédomine à droite ; les sigmoïdes et diverticulites de même que la cholécystite. Les affections urologiques peuvent aussi être discutées.
- Dans la sphère génitale : grossesse extra-utérine non rompue, torsion d'annexe, nécrobiose d'un fibrome, endométriose

4.4 EVOLUTION :

a. Guérison

Bien traitée, la salpingite évolue vers la guérison en 48 heures, les douleurs disparaissent, les signes physiques s'amendent. Il faudra savoir cependant prolonger le repos et le traitement antibiotique pour éviter les formes subaiguës et les séquelles.

b. Complications aiguës : surtout en cas de traitement insuffisant mal adapté mais parfois aussi malgré un traitement correct. Il s'agit le plus souvent le mode de révélation de l'infection utéro-annexielle.

☐ Abscès pelviens : Pyosalpinx, abcès ovariens ou abcès du Douglas

Des signes généraux avec fièvre et altération de l'état général sont présents. Les douleurs pelviennes sont habituellement importantes et peuvent s'accompagner de troubles du transit intestinal. Le toucher vaginal est très douloureux. Il existe une masse pelvienne latéro-utérine fixée. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire marqué : hyperleucocytose et élévation de la CRP supérieure à 100 mg/l. L'échographie pelvienne montre la présence d'une collection liquidienne pelvienne. En cas de doute, un scanner est demandé.

☐ La pelvi-péritonite :

Des signes généraux infectieux (altération de l'état général, fièvre voire frissons) sont présents, ainsi que des troubles du transit traduisant l'iléus réflexe : nausées, vomissements, diarrhée ou arrêt du transit. L'examen trouve une défense abdominale voire une contracture localisée à la région sous-ombilicale. Les touchers pelviens déclenchent une douleur diffuse plus marquée au niveau du Douglas où une masse est parfois perçue. La présence de leucorrhées ou d'une contraception par DIU peut orienter vers l'origine génitale de cette péritonite. La difficulté consiste à s'assurer de l'origine génitale de l'infection. La TDM abdominopelvienne constitue le meilleur examen pour confirmer le diagnostic et surtout éliminer une origine extra-génitale à la péritonite.

☐ La thrombo-phlébite pelvienne :

Elle se définit comme la thrombose des veines péri-utérines ou iliaques compliquant une infection pelvienne d'origine génitale. Elles constituent essentiellement une complication des infections génitales du post-partum ou post-abortum. Le diagnostic est évoqué devant certains signes associés : œdèmes d'une grande lèvre ou d'un membre inférieur en cas de thrombose extensive ; aux touchers pelviens, un cordon veineux douloureux latéro-pelvien est parfois perçu.

c. Les séquelles

Le passage à la chronicité peut survenir en cas de traitement inadéquat ou insuffisant. Ces séquelles sont responsables de :

☐ Grossesse extra-utérine

☐ la majorité des stérilités d'origine tubo-pelvienne

☐ douleurs pelviennes chroniques et de cas de

4.5 TRAITEMENT DES IGH:

a. Formes non compliquées (Salpingite)

L'hospitalisation n'est pas obligatoire. Le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste à large spectre, active à la fois sur les aérobies (à Gram positif et à Gram négatif) et les anaérobies. Ce traitement sera par la suite adapté selon le germe isolé et l'antibiogramme. Le protocole le plus utilisé est : Ofloxacine 400 mg x 2 / jour per os + Métronidazole 500 mg x 2 / jour per os. Une injection unique en IM de 500 mg de Céftriaxone peut être associée. Ce traitement sera poursuivi pendant 14 jours. Un suivi, clinique et bactériologique, est conseillé trois mois après la fin du traitement pour s'assurer de la réalité de la guérison.

S'il existe un doute diagnostique, la coelioscopie diagnostique sera indiquée.

b. Formes compliquées

Une IGH compliquée nécessite une hospitalisation. La prise en charge consiste essentiellement en une antibiothérapie par voie parentérale et complétée par un traitement chirurgical le plus souvent coelioscopique en vue d'un drainage de la collection abcédée.

L'antibiothérapie parentérale est ensuite poursuivie jusqu'à l'obtention de l'apyrexie et de l'amélioration clinique avant un relais oral. La durée totale de traitement est de 21 jours. Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être prescrits :

☐ Ofloxacine 400 mg x 2 / jour + Métronidazole 500 mg x 3 / jour ou

☐ Céfotaxime 1gx4/jour+ Ofloxacine 400 mg x 2 / jour + Métronidazole 500 mg x 3 / jour

Un drainage de la collection est utile dès que celle-ci mesure 3 cm de diamètre. Il est paraît préférable d'attendre 24 à 48 heures d'antibiothérapie pour éviter un choc septique. L'intervention consiste, après évaluation de l'état tubaire à libérer les adhérences, à mettre à plat l'abcès et à laver abondamment la cavité pelvienne.

c. Autres mesures thérapeutiques

☐ Prescrire des anti-inflammatoires pour réduire les lésions séquellaires

☐ Traitement du ou des partenaires : systématique en cas d'infection à germe sexuellement transmissible. On conseille les rapports sexuels protégés jusqu'à la fin du traitement.

4.6 PREVENTION :

- information sur les risques d'acquisition d'infection par voie sexuelle et sur l'importance d'une protection par les préservatifs (centres de planification et d'éducation familiale, les dispensaires..)
- Rechercher et traiter les vulvo-vaginites et cervicites

5. CONCLUSION :

Les IGH sont Secondaires à une infestation par voie ascendante, elles peuvent se compliquer d'un abcès pelvien ou d'une péritonite. Elles sont susceptibles d'entraîner des séquelles tubaires irréversibles. Une politique de prévention est indispensable, seule capable de faire reculer cette pathologie notamment due à des germes sexuellement transmissibles comme CT et NG.

Bon courage
Professeur agrégé Nadia OUERDIANE

TESTS D'ÉVALUATION

1. Quel est le principal mode de contamination des infections génitales hautes

- a. Dissémination hématogène
 - b. Voie directe ascendante
 - c. Dissémination lymphatique
 - d. Contiguïté avec une atteinte digestive
 - e. Iatrogène
-

2. Quel est l'examen de première intention devant une suspicion d'IGH

- a. Echographie endovaginale + doppler
 - b. Scanner avec injection
 - c. IRM pelvienne
 - d. Hystéroscopie
 - e. Hystérographie
-

3. Quel(s) diagnostic(s) évoquez vous en échographie?

Patiente âgée de 40 ans adressée pour exploration de douleurs pelviennes. Son échographie endo-vaginale a montré une masse latéro-utérine hétérogène de 4 cm.

.....

.....

Réponses :

2. A

1. B

3. GEU, Kyste de l'ovaire hémorragique, Torsion d'annexes, Infection tubo-ovarienne

LES ALGIES PELVIENNES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Identifier les caractères cliniques de la douleur.
2. Attribuer la douleur à un syndrome connu.
3. Sélectionner les examens complémentaires selon l'orientation de l'examen clinique.
4. Préciser l'attitude thérapeutique devant chaque pathologie douloureuse.

Prérequis

Physiologie du cycle mensuel humain.

Anatomie du pelvis féminin.

Activités d'apprentissage

Activité clinique dans le stage d'externat aux urgences de gynécologie.

INTRODUCTION

Les algies pelviennes aiguës, subaiguës et chroniques, qu'elles soient permanentes ou répétées à intervalles plus ou moins réguliers, sont une des causes les plus courantes de consultation en gynécologie. Elles sont difficiles à interpréter et à traiter : la douleur pelvienne peut révéler de très nombreuses affections de la sphère génitale, mais aussi des systèmes digestif, urinaire ou ostéo-articulaire. De ce fait le médecin doit commencer un lent travail de décodage de la douleur exprimée pour l'attribuer à un syndrome connu.

1. ÉTUDE CLINIQUE

1.1. L'INTERROGATOIRE :

L'interrogatoire est déterminant pour ce premier temps de l'approche médicale. Cet interrogatoire doit être méthodique et minutieux. Les deux principaux éléments d'orientation à identifier initialement sont :

- L'âge de la patiente (plus précisément la période de la vie génitale : puberté, période d'activité génitale, ménopause ...)
- Le caractère aigu ou chronique de la douleur.

L'interrogatoire cherche à préciser :

- Les caractères de la douleur : pesanteur, picotements, tiraillements, brûlure, douleurs atroces, douleur supportable...
- Sa date de survenue et sa relation chronologique avec un accouchement, une intervention chirurgicale, un avortement.
- Son siège : pelvien, abdominal, lombo-sacré, périnéal, médian latéral ou bilatéral.
- Les circonstances de survenue de la douleur : douleur permanente ou douleur rythmée par le cycle menstruel, des douleurs spontanées et des douleurs provoquées.
- Son irradiation : descendante, crurale, parfois postérieure ou de type sciatique.
- L'intensité : notion subjective souvent difficile à préciser.
- Les facteurs déclenchant : fatigue, rapports sexuels, choc affectif.
- Les signes accompagnateurs : urinaires, digestifs, généraux...

1.2. L'EXAMEN CLINIQUE :

L'examen clinique doit être doux et minutieux, il doit être complet et parfois répété sur plusieurs séances (en période douloureuse et en période non douloureuse). L'examen gynécologique doit être réalisé à vessie et rectum vides, avec une lumière adaptée et une malade mise en confiance.

A. L'INSPECTION :

L'obésité fera rechercher un trouble de la statique vertébrale, il en est de même d'une attitude en lordose ou en scoliose accentuée.

On recherche une ou plusieurs cicatrices abdominales.

La région périnéale doit être examinée méthodiquement : état de la peau, la trophicité des muqueuses vulvaires, cicatrice de déchirure périnéale ou d'épisiotomie.

B. LE PALPER ABDOMINAL :

Doit être effectué à deux mains, on doit déprimer les régions sus et sous-ombilicales à la recherche du siège de la douleur projetée.

C. L'EXAMEN AU SPÉCULUM :

Il doit être pratiqué avec douceur, en évitant toute toilette vaginale préalable et toute lubrification intempestive.

On examine en premier lieu le vagin : aspect de la muqueuse et des sécrétions, on doit rechercher les brides vaginales, les diaphragmes siégeant à mi-hauteur, des kystes du vagin.

En second lieu, on doit examiner le col utérin : aspect du col et de la glaire, la présence d'un ectropion infecté, présence de nodules bleutés, petits kystes à contenu hématique, glaire purulente louche évoquant une infection génitale haute.

D. LE TOUCHER VAGINAL :

Il permet d'examiner

- L'utérus : sa taille, sa situation, sa mobilité et ses irrégularités, parfois une douleur à sa mobilisation.
- Les annexes : leur taille et leur consistance.

E. LE TOUCHER RECTAL :

Il permet d'examiner le cul-de-sac de douglas : douleur à la palpation des ligaments utéro-sacrés, caractéristiques d'une éventuelle masse postérieure (utérine, péri utérine ou recto sigmoïdienne).

Il permet d'éliminer une éventuelle appendicite aiguë.

1.3. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Ils ne sont pas tous indispensables et leur prescription doit être orientée par les données de l'examen clinique.

- Le dosage de β hCG est systématique afin d'éliminer une pathologie gravidique.
- La courbe ménothermique : une altération de la courbe thermique peut orienter vers un désordre hormonal, ou encore situer un événement douloureux dans le cycle menstruel.

Ailleurs, une fébricule vespérale fait penser à une infection chronique.

- La NFS et vitesse de sédimentation permettent d'orienter le diagnostic vers une infection.
- L'examen cytot bactériologique des urines : dépiste les infections urinaires.
- L'examen bactériologique du prélèvement vaginal et de l'endocol.
- Le sérodiagnostic d'une infection à chlamydia.
- L'échographie, examen clé dans ce contexte, peut objectiver des masses pelviennes (kystes ovariens, pyosalpinx, myomes utérins), un épanchement pelvien...
- L'hystérosalpingographie : pratiquée en l'absence de grossesse et en l'absence d'infection génitale. Elle n'est indiquée que dans un contexte d'infertilité associé.
- La TDM ou l'IRM pelvienne.
- La coelioscopie : Cet examen invasif doit être réservé aux algies pelviennes chroniques avec un bilan étiologique négatif et une résistance au traitement ou encore à la réalisation d'un bilan lésionnel d'une pathologie déjà diagnostiquée (exemple endométriose).
- Les autres examens complémentaires afin d'éliminer une étiologie non gynécologique :
Radiographie du rachis lombo-sacré, lavement baryté ou une rectoscopie, urographie intraveineuse.

2. LES ASPECTS CLINIQUES DES DOULEURS PELVIENNES : APPROCHE SYNDROMIQUE.

Il faut commencer par éliminer les diagnostics extra génitaux (surtout digestifs et urinaires) tels que l'appendicite, la pyélonéphrite aiguë, les coliques néphrétiques, ou une occlusion intestinale aiguë.

Sur le plan gynécologique, on distingue les douleurs chroniques (cycliques ou non) des douleurs aiguës.

2.1. LES ALGIES PELVIENNES AIGUES

Les algies pelviennes aiguës sont dues principalement à :

- La grossesse extra-utérine : première étiologie à toujours éliminer chez une femme en période d'activité génitale.

- La torsion d'annexe : deuxième diagnostic d'urgence à éliminer qui survient le plus souvent en présence d'un kyste de l'ovaire.
 - Un kyste ovarien compliqué de rupture ou d'hémorragie intra-kystique.
 - Une infection génitale haute : salpingite aiguë.
 - Les fibromes compliqués : torsion de fibrome ou nécrobiose aseptique de fibrome.
- Ces pathologies seront étudiées en détails dans les cours correspondants.

2.2. LES ALGIES PELVIENNES CHRONIQUES

A. LES DOULEURS CYCLIQUES :

Elles peuvent être :

- Péri ovulatoires : milieu du cycle, intermenstruelles.
- Prémenstruelle : juste avant la survenue des règles.
- Per menstruelle : Pendant les règles.
- Post menstruelle : juste après la survenue des règles

a.1- Les douleurs d'ovulation ou intermenstruelles :

Les crises douloureuses inter menstruelles sont d'intensité variable : Il s'agit parfois d'une douleur très passagère dans le bas nettement latéralisée. D'une manière générale, un syndrome douloureux bref, inconstant d'un cycle à l'autre, parfois associé à des métrorragies minimales, correspond le plus souvent à l'éclosion d'un gros follicule sur un ovaire sain.

a.2. Les douleurs prémenstruelles :

Les douleurs font partie du syndrome prémenstruel.

a.3. Les dysménorrhées :

Ce sont des douleurs qui accompagnent les règles. C'est un syndrome très fréquent, les dysménorrhées primaires apparaissent rarement au cours de la première année de l'instauration des règles. Elles apparaissent parfois seulement à 18-20 ans. Elles disparaissent en général après le premier accouchement.

On les oppose aux dysménorrhées secondaires qui apparaissent après un événement gynécologique (Avortement, accouchement, chirurgie, infection génitale...) ou dans un contexte d'endométriose.

a.4. Les douleurs post menstruelles :

Lorsqu'une femme souffre immédiatement après ses règles, il s'agit presque toujours d'une endométriose. La douleur est souvent exacerbée par les rapports sexuels ou le toucher vaginal.

B.DOULEURS PROVOQUEES PAR LES RAPPORTS SEXUELS : LA DYSpareunie

On parle de dyspareunie quand la femme se plaint de douleur au cours des rapports sexuels.

- La dyspareunie primaire ou secondaire : la douleur dans une vie sexuelle jusque là satisfaisante doit faire rechercher une cause organique ou en son absence, un facteur psychogène.
- La dyspareunie superficielle est le plus souvent due à un facteur psychogène.
- La dyspareunie profonde est en rapport avec une pathologie organique : masse pelvienne, endométriose...

C. LE SYNDROME DE MASTERS ET ALLEN :

Il repose sur un trépied anatomo- clinique constitué par :

- Un élément étiologique : le traumatisme obstétrical.
- Un élément clinique : la rétroversion utérine accentuée avec un col utérin anormalement mobile.
- Un élément anatomique : une déchirure intéressant le feuillet postérieur et le fascia sous-péritonéal du ligament large.

D. LES DOULEURS NON CYCLIQUES :

d.1. Les infections : Les infections aiguës ne font pas le sujet de ce cours.

d.1.1.Les infections génitales basses :

- Les vulvo-vaginites isolées ne donnent habituellement pas de douleurs pelviennes.
- En revanche, les cervicites et les ectropions infectés peuvent être responsables de douleurs.

d.1.2. Les séquelles d'infections génitales hautes

L'infection chronique avec persistance d'une inflammation et d'adhérences séquellaire.

d.2. Douleur et tumeurs pelviennes bénignes :

d.2.1.Les fibromes utérins : Les fibromes sont rarement associés à des douleurs pelviennes en dehors des cas de complications aiguës (nécrobiose ou torsion) sauf en cas de douleur de compression.

d.2.2. Les kystes et les dystrophies de l'ovaire :

Les kystes de l'ovaire sont souvent douloureux même en l'absence de complications.
Les douleurs sont souvent latéralisées.

d.3. L'endométriose pelvienne :

Caractérisée par la présence d'endomètre en dehors de la cavité utérine. On peut distinguer l'endométriose externe et l'endométriose interne.

L'endométriose externe est la présence de tissu endométrial (cellules glandulaires + stroma) en situation hétérotopique en dehors de l'utérus :

- Endométriose superficielle : déposée sur le péritoine ou les organes.
- Endométriose profonde : située sous le péritoine (au moins 5mm sous la surface péritonéale).

L'endométriose interne ou adénomyose est la présence de glandes endométriales et de stroma dans l'épaisseur du myomètre.

Elle est responsable de différents types de douleur pelvienne (dysménorrhée, dyspareunie, douleurs chroniques...).

C'est la cœlioscopie en phase post menstruelle qui permet de poser le diagnostic et de réaliser un bilan exact de l'étendue des lésions.

d.4. Les tumeurs malignes pelviennes :

- Le cancer du col devient douloureux dans les stades localement avancés.
- Le cancer de l'endomètre n'est pas douloureux.
- Le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à un stade tardif avec apparition de douleur liée à l'ascite, les métastases...

d.5. Les anomalies de la statique utérine :

La douleur de la rétroversion revêt tous les aspects : unilatérale, spontanée ou provoquée, siégeant au niveau du pelvis, des lombes, de la région sacrée à type de pesanteur, de crampe ou de plénitude.

d.6. Les varices pelviennes :

Les douleurs à type de pesanteur ou de ballonnement abdominal, et survenant dans un contexte de maladie variqueuse peuvent être mises sur le compte des varicocèles pelviennes.

d.7. Douleurs et dispositif intra-utérin (DIU) :

Elles sont le résultat de contractions utérines réactionnelles à la présence d'un corps étranger.

3. LE TRAITEMENT :

Le traitement dépend de l'étiologie. Pour les algies pelviennes aiguës, une cœlioscopie diagnostique et thérapeutique sera souvent indiquée en urgence.

Pour le traitement des maladies organiques, il faut se reporter aux chapitres correspondants.

Cependant, le traitement symptomatique des douleurs s'impose, quelle que soit l'étiologie.

En cas de Dysménorrhées on peut utiliser :

- Les anti-prostaglandines : Indométacine (Indocid) ; Ibuprofène (Brufen)...
- Les antispasmodiques.

4. CONCLUSION :

Les douleurs pelviennes chez la femme posent le problème de diagnostic étiologique.

Il faut savoir écouter, comprendre la femme qui souffre et suivre un cheminement complet : dans l'interrogatoire, l'examen clinique et les investigations complémentaires.

LA CONTRACEPTION HORMONALE

Intérêt du sujet

Il s'agit de l'ensemble des moyens utilisés pour obtenir une infécondité temporaire, Différente de la stérilisation ou l'infécondité est définitive ; la Planification des grossesses, éviction des grossesses indésirables et des IVG .La contraception orale et le dispositif intra-utérin sont les méthodes les plus utilisées en Tunisie

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir la contraception.
2. Décrire les différents moyens de contraception.
3. Expliquer les bases pharmacologiques de la contraception hormonale.
4. Préciser l'efficacité des différents moyens de contraception en fonction du mode d'action.
5. Justifier le choix d'une méthode contraceptive en fonction du bilan clinique et paraclinique de la patiente.
6. Détailler les modalités de surveillance clinique et biologique d'une femme sous contraception hormonale ou mécanique.
7. Préciser les moyens et les modalités d'utilisation d'une contraception d'urgence (contraception du lendemain)

Prérequis

Cours : le Cycle Hormonal

Pharmacologie : les estroprogestatifs

I/INTRODUCTION

La contraception est l'ensemble des méthodes permettant d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée. C'est une nécessité pour planifier la grossesse et pour essayer de diminuer le nombre d'IVG de. Plus de 2 femmes sur 3 utilisent un moyen de contraception, le principal étant actuellement la contraception orale. Le choix dépend de nombreux facteurs : culturels, médicaux, périodes de la vie

Le rôle du médecin est en particulier : d'informer la patiente sur les avantages, les inconvénients et les échecs de la méthode retenue ; d'éliminer les contre-indications éventuelles et de proposer le produit le plus adapté à la patiente.

II/LA CONTRACEPTION ORALE

- Début d'utilisation en 1955
- Initialement la pilule est fortement dosée en progestatifs et en œstrogènes.

II-1/ DIFFÉRENTS TYPES DE PILULE

- Les pilules oestroprogestatives normodosées contenant 50 µgr d'éthinyl estradiol
Exp: NEOGYNON
- Ce type de pilule n'existe plus dans notre pays, car elles sont assez fortement dosées.
- Les pilules oestroprogestatives minidosées contenant moins de 50 µgr d'éthinyl estradiol.
Exp: MICROGYNON *
DIANE 35 *

- Les pilules ne contenant que des progestatifs à faible dose « micropilule »

Exp: MICROVAL

Les progestatifs macrodosés : mieux appelés normodosés ne sont pas à proprement parler des contraceptifs. Ils ont surtout un intérêt thérapeutique dans les traitements de pathologies utérines ou mammaires non chirurgicales où il existe une insuffisance lutéale.

La prise quotidienne de 01 ou 02 CP du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle permet d'avoir une efficacité contraceptive presque équivalente aux œstro-progestatifs.

Exp: LUTENYL* 1 CP/j x 20 j
ORGAMETRI* 2 CP/j x 20j

Remarque : Les pilules oestroprogestatives contiennent toutes le même œstrogène : l'éthinyl estradiol, mais un progestatif variable. En effet, les premiers progestatifs ont été d'abord les progestatifs norstéroïdes de première génération, fortement antigonadotropes d'où l'effet contraceptif, mais aussi fortement androgénique générant à la longue des manifestations comme la prise de poids, l'acné, la séborrhée et des effets métaboliques néfastes.

C'est pour cela qu'ils sont abandonnés et sont remplacés par les norstéroïdes de deuxième et troisième génération beaucoup mieux tolérés et aussi efficaces.

II-2/ LE MODE D'ACTION

Trois niveaux d'action :

Les contraceptifs oraux agissent à trois niveaux :

- Action centrale :

Sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ils suppriment le pic de LH d'où l'absence de l'ovulation.

- Action périphérique :

Les estrogènes rendent la glaire filante et abondante. Ils sont responsables d'une hyperplasie de l'endomètre. Leur association aux progestatifs entraîne une atrophie de l'endomètre, le rendant impropre à la nidation et modifie la glaire cervicale qui devient pauvre, coagulée impénétrable par les spermatozoïdes.

- **Au total** : 3 niveaux d'actions expliquant la haute efficacité contraceptive. Il faut noter que les microprogestatifs agissent surtout en perturbant la glaire et l'endomètre, l'ovulation n'est que rarement perturbée.

II-3/ EFFICACITÉ

La formule de PEARL permet d'exprimer le taux d'échec d'un procédé contraceptif, c'est-à-dire le nombre de grossesses observées en fonction du nombre de cycles d'exposition.

$$\frac{\text{Nombre de grossesses 9 accidentelles x 12}}{\text{Nombre total de cycles d'exposition}}$$

L'indice de PEARL pour la contraception hormonale est très faible.

Il est fonction du type de pilule utilisée comme le montre le tableau suivant :

Type de pilule	Pilule combinée	Micro-progest.	Progest. normodosés
Indice de PEARL %	0,3	1,5	0,3

II-4/ EFFETS BÉNÉFIQUES DE LA CONTRACEPTION ORALE

En plus de l'action contraceptive qui diminue le risque de mortalité lié à la grossesse, des effets bénéfiques sont observés :

- Une régulation du cycle menstruel.
- Une réduction de l'abondance des règles, qui peut avoir un grand intérêt

Dans les régions où l'anémie ferriprive est fréquente soit par carence alimentaire ou par parasitose.

- L'atténuation de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel.
- Il s'agit d'un traitement efficace de la dystrophie ovarienne qui met les ovaires « au repos ».
- Les différentes études épidémiologiques démontrent un certain rôle protecteur vis-à-vis des infections génitales hautes : les modifications de la glaire cervicale gêneraient la propagation des germes vers les voies génitales hautes.
- Rôle protecteur sur les mastopathies bénignes et surtout le cancer de l'endomètre et l'ovaire.
- Diminution des interventions pour kyste de l'ovaire.
- Avantage incontestable d'une médecine préventive liée aux examens gynécologiques fréquents auxquels se soumettent les femmes sous contraceptifs oraux.

II-5/ LES EFFETS SECONDAIRES

LES OESTROPROGESTATIFS

A/Effets secondaires mineurs

Fréquents en début d'utilisation de la contraception, ces effets se manifestent chez les femmes prédisposées ou dont la demande contraceptive n'est pas toujours réelle.

- **Les nausées ou les vomissements** sont observés assez souvent avec les pilules fortement dosées en estrogènes qui sont actuellement abandonnées
- **La prise de poids** : elle est limitée à 1 ou 2 kg avec les dosages actuels, les estrogènes ont une action stimulante sur l'appétit. Les progestatifs ont une action anabolisante.
- **Les dichromies du visage** sont dues au progestatif et apparaissent chez les femmes prédisposées, celles qui ont eu un masque de grossesse et qui s'exposent au soleil; les taches brunes mettent longtemps à disparaître malgré l'arrêt de la pilule et l'ensoleillement.
- **Les mastodynies** s'observent avec les pilules à climat estrogénique et les micropilules qui créent un état d'insuffisance lutéale. Il faut passer à des pilules plus frénatrices.
- **Les candidoses vaginales** sont plus fréquentes sous contraception orale.
- **État dépressif**, céphalées à l'arrêt du traitement, sécheresse vaginale, lourdeur des jambes, métrorragies intermenstruelles par atrophie de l'endomètre sont des symptômes de surcharge en progestatifs, il faut passer à des pilules contenant plus d'estrogènes.
- **Des manifestations de types androgéniques avec acné**, séborrhée, hypertrichose sont possibles lorsque le progestatif de la pilule appartient à la 1^{ère} ou la 2^{ème} génération. On utilisera alors une pilule à progestatif non androgénique (3^{ème} génération).
- **Des troubles du cycle menstruel.**

* Absence de saignement de privation : c'est l'absence d'hémorragie entre deux plaquettes.

Il faut éliminer une grossesse qui est toujours possible en cas d'erreur de prise notamment avec les minipilules et les micropilules.

Le dosage des β HCG et l'échographie endovaginale aideront l'examen clinique. Cette échographie endovaginale élimine une grossesse et étudie l'endomètre qui, quand il est atrophique explique l'absence de saignement.

* Saignement entre les hémorragies de privation : ces saignements sont le plus souvent liés à un problème de dosage des pilules utilisées.

- Si la femme saigne pendant la deuxième moitié du cycle, on donnera le cycle suivant une association plus dosée en progestatifs.
- Si la femme saigne au début du cycle, il faut donner un OP, plus riche en estrogène voire ajouter un comprimé de PREMARIN 0,625 mg pendant un mois ou, enfin, prescrire un cycle artificiel qui permet une bonne repousse de l'endomètre.
- Si on ne parvient pas à réduire le saignement par les moyens indiqués, on changera de contraception et on explorera la femme (hystérocopie plus ou moins biopsie de l'endomètre).
- **Aménorrhée post pilules** : c'est l'absence de règles et d'ovulation 3 mois après l'arrêt de la pilule. Ce trouble est rare. Il touche souvent les femmes ayant dans leur ATCD des aménorrhées transitoires. Devant une aménorrhée post pilule, il faut :

* Éliminer une grossesse.

* Doser la prolactinémie même en l'absence d'une galactorrhée.

Si la prolactinémie est normale, quelques mois de patience suffisent pour observer le retour spontané de cycles ovulatoires (60 % des cas); sinon, et devant un désir de grossesse, ces aménorrhées répondent pratiquement toujours au citrate de Clomifène (Serpafar à la dose de 2 cp/jx5 jours).

B/Les effets secondaires majeurs

B.1- L'hypertension artérielle

La contraception orale fait augmenter légèrement la tension artérielle surtout diastolique. La limite de sécurité est de 140/90mm Hg.

L'installation de l'HTA est parfois rapide, elle est le plus souvent progressive (la prise de la TA est nécessaire à chaque consultation).

Sa fréquence est de 1,5 à 3 % et peut atteindre 5 % au bout de 5 ans d'utilisation et chez les utilisatrices plus âgées.

L'estrogène agit par stimulation du système rénine-angiotensine.

L'apparition d'une HTA doit entraîner l'arrêt de la pilule, l'HTA régresse en général à l'arrêt; mais si elle persiste, un bilan et un traitement doivent être entrepris. Cette HTA apparaît en particulier lorsqu'il existe :

- Des ATCD familiaux.
- Des ATCD personnels d'HTA gravidiques.
- Une affection rénale préexistante.

La pilule devant être déconseillée chez ces femmes ou particulièrement surveillées.

B.2/ Modifications du profil lipidique

a/Les estrogènes de synthèse :

- Élèvent le taux de cholestérol s'ils sont utilisés à fortes doses.
- Élèvent le taux des H.D.L cholestérol.
- Élèvent le taux des triglycérides en augmentant leur synthèse hépatique.

b/Les progestatifs de synthèse androgéniques (1^{ère} et 2^{ème} génération) :

- Élèvent modérément le taux de cholestérol.
- Diminuent les H.D.L.
- Diminuent les V.L.D.L.

Les OP dosés à 50µg et plus, cholestérol total et triglycérides s'élèvent.

Pour les OP minidosés, l'élévation est modérée. Les OP à progestatifs non androgéniques (3^{ème} génération) influent peu le lipidogramme. Un contrôle sanguin du cholestérol total, des triglycérides doit être effectué avant la contraception et à 3 mois puis tous les ans. La triglycéridémie dépasse 2 g/l.

B.3/ Modifications de l'hémostase

Dans l'ensemble, l'Ethinyl estradiol est responsable :

- D'une élévation des facteurs I, VII, IX, X.
- D'une diminution de l'antithrombine IV.
- D'une diminution de l'activité fibrinolytique des parois vasculaires.

B.4/ Modification du profil glucidique

Les OP ont une action sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Lors de charge orale glucosée, on observe une intolérance au glucose et élévation des taux d'insulinémie. La pilule crée ainsi un état d'insulino-résistance périphérique. Les deux composants de la pilule agissent pour créer cette insulino-résistance. Ces modifications ont peu d'incidence sur le risque diabétogène ou le risque d'accident vasculaire sauf chez les femmes prédisposées (hérédité diabétique, ATCD de gros bébés, troubles lipidiques).

Les OP à progestatif de 3^{ème} génération donc non androgénique sont les contraceptifs qui modifient le moins le métabolisme des glucides.

B.5/ Effets hépatiques

Les hormones stéroïdes, en particulier l'E.E et les progestatifs norstéroïdes causent des changements dans les fonctions hépatiques et dans une certaine mesure la cholestase.

La pilule sera donc contre-indiquée en cas :

- De maladie hépatique aiguë, on prescrira une autre contraception, car la grossesse risque d'avoir une influence plus néfaste sur le foie que la pilule.
- D'ictère gravidique récurrent.
- Tumeurs hépatiques.

B.6/ Risques vasculaires

À la suite des cas sporadiques d'accidents vasculaires chez des utilisatrices de contraception orale, de nombreuses et vastes études épidémiologiques ont été consacrées à ce sujet.

Ces dernières ont établi d'une part une relation entre la posologie des estrogènes et la fréquence des accidents veineux : phlébite avec ou sans embolies pulmonaires et d'autre part, un lien entre la posologie des progestatifs de synthèse de 1^{ère} ou 2^{ème} génération et la fréquence des accidents artériels : l'apparition des OP minidosés et des progestatifs de 3^{ème} génération a entraîné une nette diminution du nombre d'accidents vasculaires observés. Ceux-ci sont devenus tellement rares, que pour certains auteurs, leur fréquence est la même que dans une population témoin.

Quoi qu'il en soit, des précautions sont nécessaires pour réduire au minimum ces accidents. Ces précautions visent le dépistage des facteurs de risque :

- H.T.A
- ATCD personnels d'accidents vasculaires.
- Tabagisme avéré quand l'âge est supérieur à 35 ans.
- Hyperlipidie.
- Intervention chirurgicale programmée.

Ces facteurs favorisants contre-indiquent la pilule.

B.7/ Risques carcinologiques

On rappelle que la contraception orale combinée protège du cancer de l'endomètre. Le risque relatif se situe entre 0,4 et 0,6. Cet effet protecteur augmente avec la durée d'utilisation. Cette protection s'étend aux cancers ovariens, le risque relatif est de 0,5. L'atrophie de l'endomètre ou sa faible croissance sous contraception orale combinée explique la protection contre le cancer endométrial. La mise au repos des ovaires et les taux effondrés des gonadotrophines sous pilule expliqueraient la protection des cancers ovariens.

• Cancer du col utérin

Les études épidémiologiques ne font pas état d'une augmentation du risque. Cependant, certaines études rapportent un risque de dysplasie plus élevé pouvant évoluer vers le cancer.

• Cancer du sein

Dans l'ensemble les données scientifiques semblent rassurantes. Les études épidémiologiques comparant femme sous contraceptifs orale et population témoin n'ont pas observé d'élévation de fréquence de cancer de sein chez les utilisatrices de pilules. Les pilules correctement frénatrices entraînent une baisse de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes type : adénofibrome, maladies fibrokystiques.

LES PROGESTATIFS

1/Les microprogestatifs

Ils sont très faibles. Il n'a pas été signalé des effets secondaires cardio- vasculaires, hypertensifs ou hémostatiques, ce qui permet de les prescrire chez les femmes présentant des troubles de ce type. Cependant, en début de traitement, apparaissent parfois des irrégularités des menstruelles.

D'autre part, la persistance d'une sécrétion endogène d'estrogène par insuffisance de l'effet antigonadotrope est responsable de mastodynie ou de mastopathie. Il faudrait les contre-indiquer en cas de pathologie mammaire préexistante.

2/Les progestatifs normodoses

Ils peuvent entraîner :

- Une prise de poids.
- Une lourdeur des jambes.
- Une acné.
- Une séborrhée.
- Une oligoménorrhée.

Ces effets sont observés avec les progestatifs norstéroïdes.

Les progestatifs norepregnanes ont le même effet thérapeutique, mais n'ont pas les inconvénients signalés, par conséquent, il faut les préférer.

II 6/LES CONTRE-INDICATIONS

La prévention des effets secondaires majeurs parfois graves voire mortels, passe par une parfaite connaissance et un respect total des CI des oestroprogestatifs.

Ces contre-indications sont :

- La grossesse.
- ATCD de thrombose veineuse ou artérielle.
- Affections exposant aux thromboses :
 - Cardiopathies cyanogènes ou décompensées.
 - Drépanocytose.
- L'HTA.
- Les hyperlipidémies.
- Tabagisme excessif après 35 ans.
- Affections hépatiques évolutives et ATCD d'ictère gravidique et cholostatique.
- Les cancers génitaux hormono-dépendants (sein, endomètre).
- Tumeurs hypophysaires.
- Diabète insulino-dépendant mal équilibré.

À côté de ce groupe de femme chez qui la pilule est formellement proscrite, il existe une population qui présente un risque d'accident vasculaire lorsqu'elle est sous contraception orale. Ce sont les patientes qui ont :

- Des ATCD familiaux d'hyperlipidémie, de diabète.
- Une obésité.
- Des varices importantes.
- HTA pendant les grossesses.
- Un diabète non insulino-dépendant.
- Un diabète insulino-dépendant bien équilibré.

Contre-indication des OP n'est pas absolue, mais une vigilance accrue est indispensable.

II-7- MODE D'ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

Un bilan clinique et biologique est indispensable avant la prescription d'une pilule. Il vise au dépistage d'une contre-indication. Le premier examen doit être particulièrement soigneux, l'anamnèse porte sur :

- Les ATCDs familiaux de diabète, d'hyperlipidémie, d'hypertension artérielle, d'accident vasculaire, de cancer de sein.
- Les ATCDs personnels d'hypertension artérielle, de néphropathie gravidique, d'ictère cholestatique de la grossesse, de thrombose, d'obésité.
- Les ATCDs gynécologiques de troubles des règles et d'aménorrhée transitoire.
- Les traitements actuels de la patiente, notamment la prise de RIFAMPICINE ou d'antiépileptique
- La consommation de cigarettes.

L'examen clinique méthodique et général note en particulier :

- Le poids.
- La TA
- L'état du foie et de l'appareil cardio-vasculaire.
- Le système veineux.
- La palpation des seins.
- L'état de l'appareil génital.

Le frottis de dépistage est systématique, quel que soit l'âge. Les examens nécessaires avant toute prescription sont :

- La glycémie à jeun.
- La cholestérolémie.
- La triglycéridémie.

Ce bilan est suffisant dans la pratique courante. Il permet le dépistage des diabètes et des hyperlipidémies.

Lorsque le bilan clinique et biologique est normal, le choix de la pilule tiendra compte :

- De l'âge et du profil hormonal de la patiente.
- Des traitements éventuellement pris au long cours.

On prescrira une pilule faiblement dosée en estrogène et en progestatif, de préférence un progestatif de 2^{ème} ou 3^{ème} génération comme le MICROGYNON. L'administration de la pilule doit débuter au 3^{ème} jour du cycle : une prise quotidienne jusqu'à épuisement de la plaquette, arrêt pendant 7 jours puis reprendre de la même manière.

Trois mois après la première prescription, une visite de contrôle aura lieu.

On recherchera par l'interrogation les notions suivantes :

- Saignements intermenstruels
- Aménorrhée
- Céphalées
- Tension mammaire
- Troubles de l'humeur.

L'examen clinique sera complet. Il note entre autres le poids, la TA, l'état du foie et des seins. Le bilan biologique de départ sera renouvelé pour rechercher une anomalie latente révélée par les O.P.

Les visites ultérieures seront annuelles et selon le même plan. Le rythme des frottis étant un frottis tous les 3 ans. Lorsqu'il existe une contre-indication aux estrogènes (HTA, ATCD thrombo-embolique, diabète, cardiopathie, allaitement, hyperlipidémie...), on prescrira une micropilule si la femme refuse le stérilet comme le MICROVAL. Ce dernier sera commencé dès le 1er jour du cycle, mais de manière ininterrompue, de préférence à la même heure, sans aucun oubli. Le traitement est un traitement continu et la femme a ses règles tous les mois.

Lorsqu'il existe une affection utérine ou mammaire non chirurgicale, les progestatifs normodosés seront prescrits du 5^{ème} jour du cycle comme la pilule combinée avec un arrêt de 7 jours.

Au total, la pilule combinée classique, mais surtout, la minidosée est la plus utilisée. Les pilules progestatives ne remplacent pas les O.P., mais elles en sont un complément, elles en élargissent le champ des indications, ce point étant fondamental.

II 8/FERTILITÉ ULTÉRIEURE DES FEMMES AYANT UTILISÉ LA PILULE

On peut, actuellement, être sûr qu'elle n'est pas altérée. Dès l'arrêt de la pilule, la maturation folliculaire et l'ovulation reprennent dans les 3 à 4 semaines qui suivent l'arrêt des comprimés. Une fécondation est alors possible avec une grossesse strictement normale, cependant, un taux de conception normale peut demander 3 à 4 mois en raison d'une aménorrhée post pilule se rencontrant dans 1 à 2% des cas : cette aménorrhée survient en général chez les femmes dont l'axe hypothalamo-hypophysaire est labile avant la pilule (puberté tardive, cycles irréguliers, spanioménorrhée ou aménorrhée transitoire). Le risque tératogène de E.P pris pendant le premier trimestre de la grossesse est considéré comme inexistant. Les doses des progestatifs sont faibles, donc le pouvoir androgénique est faible, voire inexistant, pour les progestatifs de 3^{ème} génération. Ainsi, une prise accidentelle de pilule en début de grossesse ne justifie pas l'interruption de celle-ci.

II 9/ORIENTATIONS NOUVELLES DE LA CONTRACEPTION

Dans le domaine de la contraception hormonale, on note deux types de tendances.

- * La diminution de la dose d'œstrogène quotidien qui passerait à 20 µg par comprimé comme dans le Mercilon (associé à 0,150 mg de désogestrel). Ces faibles dosages en œstrogène ont tendance à diminuer les effets secondaires notamment d'ordre métabolique.
- * L'utilisation de systèmes de libération du stéroïde à des taux bas et constants, qui assure une contraception de longue durée. On cite par exemple :
 - Les implants sous-cutanés de silastic délivrant du Lévonorgestrel : le NORPLANT ou le Désogestrel : l'implanon*
 - Des injections de stéroïdes encapsulés dans des micropilules biodégradables assurant une durée d'action de 1 à 2 ans.
- * Enfin, d'autres produits hormonaux peuvent être utilisés comme :
 - * Le RU 486 (Méfipristone : Mifégyne*, c'est une molécule anti-progestative, associée aux prostaglandines, elle est utilisée pour interrompre médicalement une grossesse non désirée (étude en cours en TUNISIE).
 - * Les analogues de la LH-RH.

Mais ces produits sont très chers et ont des conséquences à long terme sur les taux d'œstradiol.

II 10/ LA CONTRACEPTION D'URGENCE

Ce moyen permet d'empêcher une grossesse en l'absence de contraception continue elle doit être prescrite au maximum 72 heures après le rapport on peut utiliser soit la pilule Estroprogestative (méthode de Yuzpe) 2cp à renouveler un fois 12 heures après

- Progestatif
- NORLEVO : lévonorgestrel, 1cp de 1,5mg
- Agoniste-antagoniste du récepteur de la progestérone
- ELLAONE : ulipristaate

III- AUTRES MOYENS HORMONAUX CONTRACEPTIFS

III-1- LES PROGESTATIFS INJECTABLES

Deux progestatifs injectables à action prolongée sont actuellement disponibles en TUNISIE :

- L'acétate de méthoxyprogestérone retard : DEPOPRADASONE.
- L'énantate de norethistérone : NORISTERAT.

La durée d'action de ces progestatifs est de 90 jours. On utilise une injection IM dès le début du cycle; qu'on répète tous les 3 mois.

Ce mode de contraception ne contient pas d'œstrogènes. Le mécanisme d'action se fait à trois niveaux :

- Un central, hypothalamo-hypophysaire en inhibant la sécrétion des gonado-stimulines.
- Deux périphériques : mucus cervical et endomètre.

Ces trois niveaux d'action expliquent la grande efficacité de la méthode.

La facilité d'emploi, l'absence de premier passage hépatique constituent d'autres avantages.

Ces progestatifs injectables donnent souvent des troubles menstruels : motif d'abandon le plus courant.

Ces troubles menstruels se présentent sous la forme d'hémorragie prolongée ou fréquente, d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée secondaire.

Les saignements sous progestatif injectable demandent un bilan à la recherche d'une cause. Si ce bilan est négatif, ces saignements répondent bien à un traitement œstrogénique type PREMAMIN 0,625 mg 1cp/j x 14 à 20 jours. Ces progestatifs injectables conviennent aux :

- Femmes qui ont une mauvaise observance pour les pilules (oublis fréquents).
- Femmes désirant une contraception systémique, mais l'œstrogène est contre-indiqué.
- Femmes allaitantes.
- Femmes qui ont des problèmes gynécologiques qui bénéficient d'une suppression de l'ovulation (endométriose, ménorragie).

III-2- LES PROGESTATIFS SOUS-CUTANÉS.

Des implants sous-cutanés en Silastic renfermant du Lévonorgestrel pur sont utilisés depuis plusieurs années dans notre

pays. Ces implants se présentent en six capsules, à insérer en début en sous-cutané, sous anesthésie locale. Le lieu d'insertion est la face antérieure du bras gauche. Ces six capsules libèrent tous les jours en moyenne 30µg de

Lévonorgestrel. La dose totale est épuisée au bout de 5 ans, ce qui impose le retrait des capsules, car ces derniers ne sont pas inhibition inconstante du pic de LH; action périphérique cervicale et endométriale constante, rendant ce mode contraceptif très efficace.

Le Norplant convient à la plupart des femmes en âge de procréer, mais particulièrement aux :

- Femmes désirant une longue période de protection contre la grossesse.
- Femmes qui ne doivent pas prendre un estrogène.
- Celles qui ne veulent pas, ou ne peuvent pas utiliser une autre méthode.

Le Norplant est assez bien toléré, les effets secondaires sont dominés par les perturbations du cycle menstruel. Le retrait du norplant sera indiqué pour :

- Désir de grossesse.
- Survenue de grossesse.
- Fin d'utilisation.
- Enfin pour apparition de complications.

Depuis environ deux ans, le Norplant est remplacé par l'Implanon* renfermant un seul bâtonnet au lieu de six et libérant le désogestrel.

Sa durée d'action est de 3 ans.

CONCLUSION :

La contraception est souvent obligatoire de nos jours.

Il s'agit souvent d'un procédé contre nature , la méthode idéale n'existe pas.

Un entretien personnalisé et une reconnaissance des facteurs de risque est obligatoire pour éviter les complications et assurer l'observance.

CONTRACEPTION NON HORMONALE

I- CONTRACEPTION PAR DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS :

A- INTRODUCTION :

- * Les DIU, ou stérilets sont des corps étrangers en plastique, opaques aux rayons X, parfois recouverts de cuivre ou de progestérone.
- * Ils sont placés dans la cavité utérine.
- * Ils ont une bonne efficacité, mais entraînent des effets secondaires qui peuvent réduire leur tolérance ou provoquer des complications.



B- DIFFERENTS TYPES DE STÉRILETS :

1/LES STÉRILETS INERTES :

Polyéthylène, sans action biologique.

- Boucles de Lippes
- Omega

2/STÉRILET AYANT UNE ACTION PHARMACOLOGIQUE :

Ils sont actuellement préférés, car ont un taux d'expulsion plus faible et une meilleure tolérance.

Ce sont :

- Stérilet en cuivre
- Stérilet à la progestérone naturelle (Progestasert*).



C/MODE D'ACTION

1/EFFET ANTINIDATOIRE :

Empêche l'œuf fécondé de s'implanter dans la cavité utérine.

2/RÉACTION INFLAMMATOIRE À CORPS ÉTRANGER :

Apparition de nombreux leucocytes qui vont phagocyter les ovocytes et les spermatozoïdes.

3/AUTRES EFFETS :

- * Sur la glaire cervicale, qui est hostile
 - * Diminue la mobilité des spermatozoïdes.
- } Effet du zinc
- * La progestérone, libérée localement, agit sur la glaire et inhibe l'endomètre avec involution glandulaire.

D/EFFICACITÉ :

Elle est appréciée sur l'indice de Pearl. Efficacité des stérilets à action pharmacologique (IP = 0.5-2 % Af).

Stérilets inertes (IP=2 à 5%Af).

Efficacité diminuée par la prise des anti-inflammatoires.

L'avantage de cette contraception est évident.

Elle est peu contraignante grâce à la longue durée d'efficacité :

- 5 ans pour les stérilets inertes
- 3 à 4 ans pour les stérilets en cuivre
- 18 mois pour le progestasert*
- son acceptabilité est très bonne.

E/INDICATIONS :

- Multipare
- Une vie sexuelle stable et régulière
- Appareil génital sain, non infecté non malformé
- Contre indication aux estro-progestatifs.

F/CONTRE INDICATION :

1/ABSOLUES :

- **Généralités :**

1. Trouble de la crasse sanguine; cardiopathie valvulaire (risque endocardites)
2. Traitement anticoagulant en cours.

- **Gynéco-obstétricales :**

3. Grossesse
4. Antécédents d'infection génitale haute
5. Métrorragies ou ménorragies
6. Fibromes sous-muqueux ou polypes endocavitaires
7. Utérus malformé
8. Antécédents de grossesse extra-utérine
9. Nuligeste.

2/RELATIVES :

- Diabète
- Anémie chronique
- Utérus cicatriciel
- Béance cervico isthmique
- Post-partum immédiat (au moins 5 SA après un accouchement).

G/TECHNIQUE D'INSERTION

1/Poser le stérilet en 1^{ère} partie du cycle (3 au 10^{ème} jour du cycle).

2/L'interrogatoire et l'examen gynécologique auront précisé :

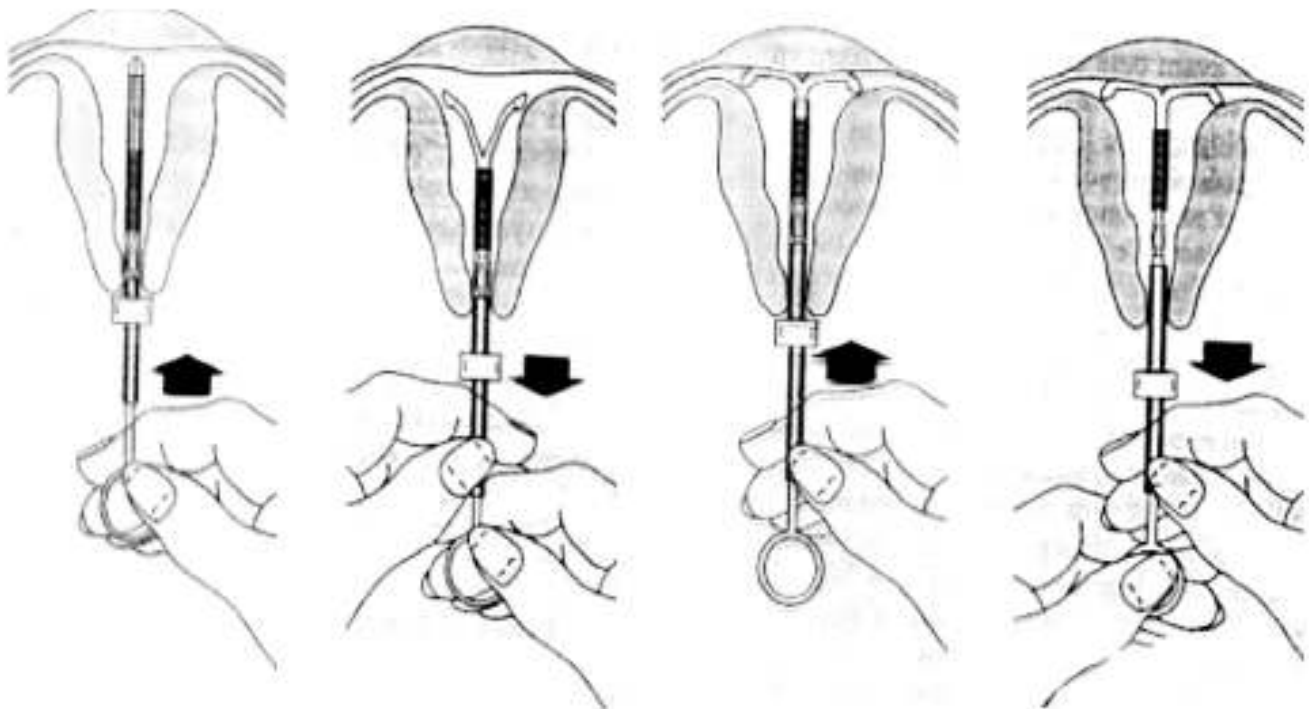
- Absence de contre indication.
- État du col (FCV, degré d'ouverture)
- La position de l'utérus anté ou rétrofléchi.

3/Spéculum : nettoyage du col et du vagin avec une solution antiseptique.

4/Prendre le col avec une pince de Pozzi, ce qui permettra d'aligner l'utérus.

5/Préciser la profondeur de la cavité par l'hystérométrie

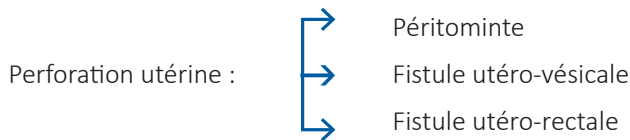
6/Pose du stérilet.



7/Section des fils en laissant 3cm à partir du col

H/LES RISQUES :

1/IMMÉDIATS :



- Elle survient surtout sur un utérus rétroversé ou mou.
- Elle se traduit par une douleur violente avec état de choc. Elle peut aussi être asymptomatique et se révéler plus tard.

* La syncope/le choc vagal :

- Surtout chez la multipare ou les femmes émotives mal préparées.
- Secondaires à un réflexe vagal lors de la dilatation de l'orifice du col.

* Douleurs pelviennes :

- Coliques utérines cessant rapidement, sous antalgiques ou antispasmodiques.

2/SECONDAIRES

a- Algies pelviennes chroniques :

Liées à l'augmentation de la contractilité utérine, feront évoquer en 1er lieu une infection génitale ou une GEU.

b- Disparition des fils du stérilet :

• *Expulsion :*

Plus fréquente avec les stérilets inertes; survient le plus souvent le mois suivant la pose. Elle peut être due :

- Insertion trop basse du stérilet (endocervicale)
- Inadaptation géométrique entre le type de stérilet et la cavité utérine.

L'absence de stérilet nécessite une confirmation par échographie utérine et/ou par radiographie de l'abdomen.

• *Perforation utérine avec migration secondaire :*

À l'échographie pelvienne : utérus vide.

À l'ASP : DIU (radio opaque) pelvien ou abdominal.

Le stérilet peut être retiré par coelioscopie ou par laparotomie.

c-Infection génitale haute :

Endométrite, salpingite, pyosalpinx voir pelvipéritonite.

Le tableau clinique est souvent complet avec :

- Douleurs pelviennes
- Fièvre
- Leucorrhées purulentes
- Métrorragies

Il faut retirer et mettre en culture le stérilet (bactériologie).

Chez les femmes jeunes désireuses de grossesse, la coelioscopie est systématique surtout.

Le traitement repose sur l'antibiothérapie et la coelioscopie opératoire si nécessaire.

d-Survenue d'une grossesse :

• *Grossesse intra-utérine :*

Le diagnostic est évoqué devant :

- Retard des règles
- Augmentation de la taille de l'utérus
- Ascension des fils ou leur disparition
- Dosage β HCG plasmatique positif
- Échographie pelvienne qui précisera la présence de l'œuf en intra-utérin.

Si les fils sont visibles, il faut retirer le stérilet, sinon la grossesse sera menacée :

- Infection
- Avortement
- Hémorragie de la délivrance.
- Rupture prématurée des membranes.

• *Grossesse extra-utérine :*

Elle représente 5 à 10% des grossesses sur stérilet.

Le diagnostic est difficile et souvent tardif : douleurs pelviennes et métrorragies peuvent être attribuées au stérilet ou à une infection.

Il faudra pratiquer un dosage des β HCG et une échographie endovaginale au moindre doute.

I/SURVEILLANCE :

1/Rythme normal : un mois après la pose puis tous les 6 mois.

2/Contrôle porte :

- Tolérance au niveau de la menstruation.
- Col normal, glaire doit être claire.
- Les fils doivent être visibles et non ascensionnés
- Utérus et les CDS doivent être indolores.

3/Rappeler à chaque visite les signes anormaux devant alerter la femme et la faire consulter :

- Retard des règles inhabituel
- Métorragies.
- Douleurs
- Leucorrhées sales
- Fièvre

CONCLUSION :

- Le DIU est un mode de contraception qui convient à de nombreuses femmes.
- Il peut être utilisé largement au cours des campagnes de contraception dans les pays en voie de développement.
- Il constitue une excellente méthode de planning familial pour les femmes ayant eu des enfants et non exposées à des maladies transmises par voie sexuelle.
- Les inconvénients qu'il entraîne doivent être comparés aux incidents qui surviendraient au cours des grossesses non prévenues.

II- AUTRES MOYENS CONTRACEPTIFS :

A- DIAPHRAGME :

- Coupole en latex qui obture le col utérin.
- Contraceptif si associé à un gel ou à une crème spermicide.
- La première pose doit être faite par un médecin qui apprécie lors du toucher vaginal la distance entre la fossette rétro symphysaire et le cul-de-sac postérieur.
- Il est placé 2 h avant les rapports sexuels et enlevé 6 à 8 h après.
- Contre-indications :
 - Anomalies anatomiques congénitales ou acquises.
 - Infections vaginales ou cervicales.
 - Indice de Pearl 2 à 4 % A.F.

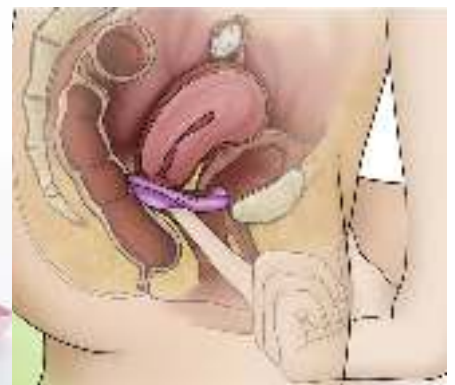
Diaphragme



Le diaphragme bloque le sperme



Sperme



B-PRESERVATIF:

- Cylindre de latex, sec ou lubrifié déroulé sur la verge en érection juste avant la pénétration.
- Après éjaculation, le retrait doit se faire avant la détumescence de la verge.
- Seul moyen de prévention des maladies sexuellement transmissibles.
- Efficacité moyenne : 4 à 8 % Af, pouvant être améliorée par une bonne technique d'utilisation et par l'association aux méthodes chimiques locales.



C- MÉTHODES CHIMIQUES LOCALES :

- Produits spermicides, existant sous plusieurs formes : gelée- crème — capsule — ovules
- Principe actif : chlorure de Benzalkonium qui diminue la mobilité des spermatozoïdes.
- Indice de Pearl est de 0,6-7 %
- À placer au minimum 10 mn avant le rapport. La protection est de 4 heures.
- Association à une contraception par préservatifs ou diaphragme.

• **Indication** : Adolescente, en période péri ménopausique.

D- MÉTHODES NATURELLES DE CONTRACEPTION :

1/COÏT INTERROMPU :

2/ABSTINENCE PÉRIODIQUE :

* Méthode ogino :

Rapports interdits du 9^{ème} au 19^{ème} jour du cycle, pour une ovulation supposée à J 14 (régularité des cycles +++).

* Méthode des températures :

Rapports autorisés à partir de J2 du plateau thermique.

Inconvénients :

- Variation de température due aux maladies.
- Risque d'ulcération rectale.
- Limite les rapports à la période post-ovulatoire.

3/MÉTHODE BILLINGES :

Repose sur l'étude de la filance et de la reconnaissance des caractéristiques de la glaire en période péri ovulatoire par la femme.

CONCLUSION :

La méthode de contraception idéale n'existe pas. La meilleure est celle qui présente le moins d'inconvénients et le plus d'efficacité.

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) signe l'échec du médecin prescripteur et du couple et ne constitue en aucun cas une méthode de contraception.

ÉVALUATION FORMATIVE

1- Qu'est-ce qu'une mini pilule ?

- a. C'est une association estro-progestative ou l'Ethinyl-estradiol, est à une dose inférieure à 50µg/cp et où on a réduit aussi la dose du progestatif généralement inférieur à 1mg/cp.
- b. C'est une association estroprogestative où on a uniquement réduit la composante progestative.
- c. C'est une association estroprogestative où on a réduit seulement au-dessous de 50 µg/CP l'estrogène.
- d. C'est une pilule qui ne contient pas des estrogènes.

2- Quels sont les progestatifs actuellement utilisés en contraception orale ?

- a. La progestérone naturelle.
- b. Les dérivés proches de la progestérone telle la dydrogestérone
- c. Les prégnanes.
- d. Les norprégnanes.
- e. Les norstéroïdes.
- f. L'acétate de cyprotérone.

3- Mettre vrai ou faux devant les propositions suivantes :

- | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| a. Les progestatifs les plus utilisés en contraception orale sont les norstéroïdes. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |
| b. Les norstéroïdes sont divisés en 3 générations. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |
| c. Les norstéroïdes de première génération sont les moins androgéniques. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |
| d. Les norstéroïdes de deuxième génération sont les plus androgéniques. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |
| e. Les norstéroïdes de troisième génération sont les moins androgéniques. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |
| f. Les progestatifs de troisième génération constituent un réel progrès en contraception orale et sont actuellement les plus utilisés. | VRAI <input type="checkbox"/> | FAUX <input type="checkbox"/> |

4- Mettre vrai ou faux devant les propositions suivantes :

La pilule estroprogestative agit :

- a. En diminuant la sécrétion des gonadostimulines FSH et LH.
- b. En supprimant le pic surtout de LH.
- c. En atrophiant l'endomètre en le rendant impropre à la nidation.
- d. En coagulant le mucus cervical qui devient hostile au passage des spermatozoïdes.
- e. En tuant les spermatozoïdes.
- f. En provoquant un avortement très précoce.

5- Classez par ordre d'efficacité décroissante les différentes pilules suivantes :

- a. La pilule combinée mini dosée ou « mini pilule ».
- b. La pilule combinée normodosée
- c. Les progestatifs normodosés
- d. La pilule progestative pure appelée « micropilule ».

6- Peut-on utiliser des progestatifs de synthèse seuls pour inhiber l'ovulation ?

- a) Oui ou non
- b) Si oui donner deux exemples.
- c) On les utilise comme la pilule estroprogestative 21jours/cycle.
- d) On les utilise pendant dix jours du 15^{ème} au 25^{ème} j du cycle.

7-A coté de sa grande efficacité, la pilule a de nombreux effets bénéfiques, lesquels ?

- a. Une diminution de fréquence des anémies ferriprives.
- b. Un cycle menstruel plus régulier avec moins de ménorragies.
- c. Une diminution des hyperplasies et des cancers de l'endomètre.
- d. Une diminution de la fréquence des kystes de l'ovaire.
- e. Une diminution des lithiases rénales.
- f. Une diminution des lithiases vésiculaires.
- g. Une diminution des cancers ovariens.
- h. Une diminution des salpingites.

8- Parmi les éléments suivants, recueillis à l'interrogatoire, lesquels sont à rechercher particulièrement ?

- a. Épisodes spontanés d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée.
- b. Tabagisme important.
- c. ATCD de calcul rénal.
- d. ATCD de cancer du col.
- e. ATCD de constipation.
- f. ATCD personnels ou familiaux de :
 - Maladie vasculaire.
 - Diabète.
 - Cancer du sein.
- g. ATCD personnels d'ictère cholestasique ou de prurit lors d'une grossesse précédente.
- h. Prise habituelle de médication susceptible d'interférer avec le métabolisme des estroprogestatifs.

9- Quel contraceptif oral peut-on prescrire en cas d'acné ?

- a. Toutes les associations estroprogestatives minidosées et normodosées.
- b. La micropilule.
- c. Une association combinant un estrogène et de l'acétate de cyprotérone qui est un anti-androgène puissant connu sous le nom de DIANE.

10- Parmi les examens complémentaires à demander avant de prescrire une pilule, on cite :

- a. Un bilan lipidique.
- b. Un bilan thyroïdien.
- c. Une glycémie à jeun.
- d. Une radiographie du thorax.
- e. Un frottis de dépistage (cervico-vaginal).
- f. Un bilan rénal.

Lesquels sont justes ?

11/On découvre à la consultation externe de P.F chez une femme jeune de 25 ans un kyste ovarien dont l'échographie est en faveur d'un kyste fonctionnel, que faire ?

- a. On propose à cette jeune femme une contraception par micropilule pendant 3 mois et un contrôle à la fin du traitement.
- b. Une contraception par une pilule combinée minidosée pendant trois mois et un contrôle à la fin du traitement.
- c. Une contraception par une pilule combinée normodosée pendant trois mois et un contrôle à la fin du traitement.
- d. Il faut lui expliquer que toutes les méthodes hormonales sont contre-indiquées.

12- Parmi les symptômes cliniques suivants, lesquels imposent l'arrêt de la pilule ?

- a. Céphalées importantes et inhabituelles.
- b. Troubles oculaires.
- c. Suspicion de phlébite.
- d. Irritabilité.
- e. Sensation de jambes lourdes.
- f. Nausées et vomissements.
- g. Élévation de la TA.
- h. Apparition d'un ictère.
- i. Phlébite superficielle.

Réponses :	6- a oui	9- c
1- a	b :- le lutényl - l'orgamétril	10- a, c, e.
2- e, f	c oui	11- c.
3- a, b,, e, f = vrais	d non	12- a, b, c, g, h, i
4- a, b, c, d = vrais	7- a, b, c, d, g, h = vrais	
5- b, a, c, d	8- a, b, f, g, h	

EXPLORATION DU COUPLE INFERTILE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Identifier les facteurs de risque de l'infertilité.
- 2- Spécifier les situations qui doivent amener un couple à consulter pour infertilité.
- 3- Énoncer les causes masculines et féminines de l'infertilité.
- 4- Conduire un interrogatoire du couple infertile.
- 5- Rechercher les éléments pertinents de l'examen clinique du couple infertile.
- 6- Indiquer les examens paracliniques de première intention dans le cadre de l'infertilité du couple.
- 7- Interpréter les examens para cliniques de première intention dans le cadre de l'infertilité du couple.
- 8- Indiquer les examens à demander en cas d'anomalies retrouvées sur le bilan de première intention du couple infertile.
- 9- Énoncer la conduite à tenir face à une azoospermie.

Prérequis

1. L'anatomie de l'appareil reproducteur de la femme
2. L'anatomie de l'appareil reproducteur de l'homme
3. Physiologie de l'axe-hypothalamo-hypophyso-ovarien
4. Physiologie de la spermatogénèse
5. Physiologie de l'ovogenèse
6. Physiologie de la reproduction

SOMMAIRE

I-Introduction

II-Aspects épidémiologiques

III- Étiologies de l'infertilité

III.1 Les causes féminines

- III.1.1 Causes vaginales
- III.1.2 Causes cervicales
- III.1.3 Causes utérines
- III.1.4.Causes tubo-péritonéale
- III.1.5 Les causes ovariennes

III.2 Stérilité d'origine masculine

- III.2.1 Les anomalies de l'excrétion
- III.2.2 Les anomalies de la spermatogénèse

IV. Interrogatoire et examen clinique

IV.1 La femme

- IV.1.1 Interrogatoire de la patiente
- IV.2.2 Examen clinique de la patiente

IV.2 l'homme

- IV.2.1 Interrogatoire du patient
- IV.2.2 Examen clinique du patient

IV. 3 Interrogatoire du couple

V. Explorations

V.1 Chez la femme

- V.1.1 Exploration de l'axe-hypothalamo-hypophyso ovarien
- V.1.2 Exploration des voies génitales

V.2 Chez l'homme

Conclusion

Figures et algorithmes

I-INTRODUCTION

Un couple normalement fertile a environ 20-25 % de chances d'obtenir une grossesse, au cours de chaque mois de rapports sexuels non protégés. Cette probabilité est appelée fécondabilité.

Ainsi, un couple fertile peut espérer obtenir une grossesse à un moment donné au cours des deux premières années de vie conjugale.

Un couple infécond est un couple qui n'a pas (encore) conçu, un couple fertile est apte à concevoir.

La fécondité est donc un fait et la fertilité une potentialité.

On distingue **l'infertilité primaire** comme l'incapacité d'un couple à avoir une première grossesse et **l'infertilité secondaire** comme une difficulté d'un couple à avoir une autre grossesse alors qu'ils en ont déjà conçu (y compris une grossesse qui n'a pas abouti à une naissance).

La Prévalence de l'infertilité est estimée de 12,5 à 32,5 % des couples.

L'infertilité n'est pas un problème uniquement médical puisque l'incapacité à procréer peut aussi engendrer une détresse psychologique, des conflits conjugaux et familiaux.

L'infertilité représente aussi un coût pour la santé étant donné les dépenses engendrées par les explorations et le traitement.

La prise en charge du couple infertile est particulière par plusieurs aspects :

L'implication de deux patients pour un même problème (le couple)

Le caractère non « vital » du problème.

L'incursion de l'intimité du couple que nécessite cette prise en charge.

II-ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Hormis les étiologies et causes d'infertilité que nous verrons plus loin, certains facteurs de risque d'infertilité sont identifiés et en premier l'âge maternel

En comparant 100 femmes âgées de 30 ans et 100 femmes âgées de 40 ans : au bout d'une année 91 arriveront à concevoir spontanément dans le premier groupe et seuls 57 dans le 2^{ème} groupe.

L'assistance médicale à la procréation ne résout pas le problème de l'âge de la femme.

Les autres facteurs de risque sont représentés par le tabac, le surpoids, l'exposition aux infections sexuellement transmissibles et le stress.

QUAND CONSULTER ?

Après 2 ans de rapports réguliers.

Après 1 an de rapports réguliers si la femme a plus de 35 ans. Les explorations peuvent bien sûr débuter immédiatement en cas de trouble patent.

III- ÉTIOLOGIES DE L'INFERTILITÉ :

L'infertilité est d'origine féminine dans 30 % des cas, masculine dans 30 % des cas, mixte dans 30 % et inexplicée dans 10 % des cas.

III.1 LES CAUSES FÉMININES

III.1.1 CAUSES VAGINALES :

- Les malformations vaginales sont généralement associées à des anomalies utérines.
- **Le vaginisme** qui est une contraction involontaire des adducteurs peut empêcher tout rapport sexuel et être à l'origine d'infertilité

III.1.2 CAUSES CERVICALES :

- Les malformations cervicales sont généralement associées à des anomalies utérines.
- Il peut s'agir d'un problème de glaire (infectée, ou contenant des anticorps anti-spermatozoïdes).
- Il peut s'agir de **synéchie** cervicale post chirurgicale (conisation, curetage abrasif).

III.1.3 CAUSES UTÉRINES :

- **D'origine congénitale (voir figure n° 1) :**
- Agénésie Mullerienne unilatérale : utérus unicorne
- Agénésie Mullerienne bilatérale : syndrome de Mayer-Rokitansky caractérisé par une absence d'utérus et du 1/3 supérieur du vagin avec présence de gonade entraînant une aménorrhée primaire

- Anomalie de fusion : utérus bicorne.
- Anomalie de résorption de cloison : cloison utérine (totale, partielle)

NB : en dehors de l'agénésie bilatérale, la relation de cause à effet entre malformation et infertilité n'est pas très bien établie et ces anomalies sont plutôt incriminées dans la genèse de fausses couches

• **Acquises :**

De loin les plus fréquentes, il peut s'agir de :

- **Polype** : excroissance bénigne centimétrique se développant à partir de l'endomètre et entraînant métrorragie et infertilité
- **Fibrome** (voir figure n° 2) : formation bénigne se développant au dépens du myomètre pouvant entraîner une infertilité surtout s'il est localisé en sous-muqueux ou en intracavitaire
- **Synéchie** : il s'agit d'un accolement des deux faces de l'utérus suite à un traumatisme chirurgical ou infectieux (tuberculose). La synéchie est responsable de la réduction de la taille de la cavité utérine. Elle peut aussi intéresser l'isthme et le col utérin.

III.1.4.CAUSES TUBO-PÉRITONÉALE :

Les trompes ont un rôle capital dans le processus de reproduction, en effet c'est le siège de rencontre des gamètes et lieu de vie de l'embryon durant les premières heures de sa formation.

• **Obstructions tubaires (voir figure n° 3)**

Généralement due à de séquelles d'infection (Chlamydia Trachomatis) ou d'adhérences (antécédents de chirurgie pelvienne ou d'endométriose)

- **Obstruction Proximale** : l'obstruction se situe au niveau de la naissance des trompes à partir des cornes utérines : difficile à réparer chirurgicalement
- **Obstructions Distales** : par accolement des franges du pavillon : généralement accessible à une réparation chirurgicale
- **Hydrosalpinx** : stade avancé de l'obstruction tubaire distale par dilatation d'une trompe obstruée, de mauvais pronostics pour la fertilité

• **L'endométriose :**

C'est la présence de tissu endométrial en situation ectopique (ovaire, trompes, cul-de-sac de Douglas). Elle est source d'infertilité par le processus inflammatoire qu'elle entraîne dans le pelvis, mais aussi les adhérences créées. L'endométriose peut se manifester cliniquement par des algies pelviennes chroniques et une dyspareunie.

III.1.5 LES CAUSES OVARIENNES :

• **Origine primitive (hypogonadisme hypergonadotrope)**

Les ovaires étant atteints de manière primitive, l'hypoestrogénie qui s'en suit entraîne une levée du rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et entraîne une élévation de la FSH et la LH. Il peut s'agir de :

- **Diminution de la réserve ovarienne** : par perte du capital folliculaire : le plus souvent liée à l'âge, parfois d'origine iatrogène (chimiothérapie, radiothérapie)
- **Insuffisance ovarienne précoce** : Il s'agit d'une réserve ovarienne extrêmement abaissée non liée à l'âge (< 40 ans) avec une aménorrhée de plus de 6 mois et une FSH >40mUI/ml. Elle peut être d'origine génétique, iatrogène ou idiopathique.
- **Dysgénésie gonadique** : le plus répandu est le syndrome de Turner (45, X0) donnant des ovaires fibreux, une aménorrhée primaire et une petite taille.

• **Origine centrale (hypogonadisme hypergonadotrope)**

- **Les hyperprolactinémie** : l'ascension de la prolactinémie interfère avec l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et entraîne une diminution de la stimulation par les glandes centrales : le plus souvent elle est d'origine iatrogène (antiémétisants, neuroleptiques) ou adénomateuse. Le tableau associe une aménorrhée et une galactorrhée.
- **Les hypogonadisme hypergonadotropes congénitaux** : dont le plus fréquent est le syndrome de Kallman associant une anosmie, une absence de développement pubertaire et une aménorrhée.
- **Les hypogonadisme hypergonadotropes acquis** : par lésion de l'axe hypothalamo-hypophysaire d'origine iatrogène ou tumorale.
- **Le syndrome des ovaires polykystiques** : il s'agit d'une endocrinopathie assez répandue dans notre pays : deux critères sur les trois suivants sont nécessaires au diagnostic :
 - Une dysovulation (spanioménorrhée) ou anovulation (aménorrhée)
 - Une hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné) ou biologique
 - Un aspect d'ovaires polykystique en échographie.

Ces patientes présentent une infertilité par dysovulation et peuvent présenter aussi des complications métaboliques (dyslipidémie, diabète, etc....)

III.2 STÉRILITÉ D'ORIGINE MASCULINE

Elle peut être en rapport soit à un défaut d'excrétion soit à une dysfonction de la spermatogénèse ou les deux en même temps.

III.2.1 LES ANOMALIES DE L'EXCRÉTION OU POST-TESTICULAIRE :

- Obstruction des voies excrétrices
- Constitutionnelles : Agénésie vésiculo-déférentielle bilatérale en rapport avec une mutation du gène CFTR (mucoviscidose)
- Acquis : séquelles d'infection à tuberculose ou chlamydia
- Troubles sexologiques : dysfonction érectile, éjaculation rétrograde ou anéjaculation.

III.2.2 LES ANOMALIES DE LA SPERMATOGÉNÈSE :

Elles peuvent être primitives (testiculaire) ou secondaires (prétesticulaire).

- **Prétesticulaire** : par défaut de stimulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire : il s'agit des hypogonadismes hypogonadotropes d'origine congénitale (syndrome de Kallman) ou acquise (iatrogène ou tumoral)
- **Primitive ou testiculaire** : par atteinte directe des testicules, les causes sont multiples : cryptorchidie, infectieuses, chromosomique (syndrome de Klinefelter 47, XXY), microdélétion du chromosome Y, varicocèle, traumatique ou encore iatrogène (chimiothérapie, radiothérapie).
- **Le cas particulier de l'azoospermie** : il s'agit d'une absence totale de spermatozoïde dans l'éjaculat qui doit être confirmée sur deux spermogrammes à 3 mois d'intervalle. Face à cette situation, il faut déterminer l'origine de l'azoospermie :
 - Obstructive : Il s'agit dans ce cas d'un obstacle sur les voies excrétrices
 - Non obstructive : par trouble de la spermatogénèse due soit un problème testiculaire ou de stimulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrope).

IV. INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

L'interrogatoire et l'examen sont un temps important dans l'exploration du couple infertile, ils doivent intéresser les deux partenaires et se faire dans des conditions adéquates respectant l'intimité du couple.

IV.1 INTERROGATOIRE ET EXAMEN DE LA FEMME

IV.1.1 INTERROGATOIRE DE LA PATIENTE

- L'âge, profession, le mode vie (consommation de tabac, alcool).
- Les antécédents médicaux, les antécédents chirurgicaux pouvant interférer avec la fonction reproductive ou autre.
- Les antécédents gynécologiques :
- Détailler les spécificités du cycle menstruel (début, régularité, durée) reflet de la fonction ovarienne, ainsi que les signes qui l'accompagnent (dysménorrhée, syndrome prémenstruel).
- Préciser les éventuels antécédents de gestes opératoires sur l'appareil génital et les documenter.
- Détailler l'historique d'éventuelles grossesses antérieures, leurs aboutissements.
- Recueillir les informations concernant d'éventuels moyens contraceptifs utilisés et la durée réelle d'exposition à la grossesse.

IV.1.2 EXAMEN CLINIQUE DE LA PATIENTE :

- Rechercher des signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné)
- Spécifier le développement des caractères sexuels secondaires
- Calculer le BMI à partir du poids et de la taille et décrire
- Rechercher les signes de l'insulino-résistance (la répartition des graisses, présence d'un acanthosis Nigricans).
- Rechercher une cicatrice sur l'abdomen
- Examiner la loge thyroïdienne, les seins.
- Examen gynécologique :
 - Spéculum : décrire l'aspect de la muqueuse vaginale, du col et de la glaire en les confrontant au jour du cycle. Préciser l'aspect des leucorrhées. Rechercher d'éventuelles lésions d'endométriose d'aspect bleuâtre.
 - Il faut réaliser un frottis cervico-vaginal si le dernier date de plus de 3 ans.
 - Toucher vaginal : décrit la taille et les contours utérins et recherche une masse latéro-utérine.

IV.2 INTERROGATOIRE ET EXAMEN DE L'HOMME

IV.2.1 INTERROGATOIRE DU PATIENT :

- L'âge, la profession (exposition à la chaleur, toxiques) et le mode de vie (consommation de tabac, alcool)
- Les antécédents médicaux pouvant retentir sur la spermatogénèse (antimitotiques) ou sur la fonction sexuelle (diabète, neuropathie), les antécédents chirurgicaux (uro-génitaux : cryptorchidie, traumatisme testiculaire, varicocèle, tumeurs testiculaires)

IV.2.2 EXAMEN CLINIQUE DU PATIENT :

- Spécifier le développement des caractères sexuels secondaires.
- Examiner les organes génitaux chez un patient détendu :
 - Situation méat urinaire.
 - Apprécier le siège, le volume et la consistance des testicules.
 - Palpation des épидidymes et canaux déférents.
 - Rechercher une varicocèle au repos et par la manœuvre de Vasalva et la manœuvre d'Ivanesevic.
 - Recherche de signes orientant vers une maladie endocrinienne (gynécomastie...) ou vers une malformation génétique (Klinefelter...)

IV. 3 INTERROGATOIRE DU COUPLE :

- Il faut se faire une idée sur le désir réel de grossesse chez les deux partenaires.
- Il faut interroger le couple sur leur sexualité : Fréquence des rapports surtout durant la période féconde.
- Identifier les éventuelles défaillances :
 - Chez l'homme : baisse de la libido, troubles de l'érection, anorgasmie, éjaculation rétrograde ou précoce
 - Chez la femme : baisse de la libido, dyspareunie (profonde ou superficielle), notion de vaginisme, frigidité

V. EXPLORATIONS :

Les explorations dans le cadre de l'infertilité sont diverses et multiples.

V.1 CHEZ LA FEMME

Les explorations comprennent :

- **Les dosages hormonaux :** Follicule Stimulating Hormon (FSH) et la Luteneizing Hormon(LH), l'estradiol (E2) ou de l'Anti Mullarian Hormon (AMH).
- **L'imagerie :**
 - L'échographie réalisée par voie abdominale et endovaginale permettant d'explorer l'utérus et les ovaires.
 - L'hystérosalpingographie (HSG) : c'est l'injection d'un produit de contraste à travers le col utérin suivi de la réalisation de clichés radiologiques du pelvis permettant de visualiser successivement le col, l'isthme, la cavité utérine, les trompes. Le passage du produit de contraste des trompes vers la cavité abdominale atteste de la perméabilité tubaire.
- **L'endoscopie :**
 - L'hystérocopie : c'est un examen endoscopique de la cavité utérine qui est demandé en seconde intention **en cas de suspicion d'une anomalie de la cavité utérine à l'HSG ou à l'échographie**; il est réalisé en ambulatoire sans ou sous anesthésie locale. Elle peut devenir thérapeutique et traiter ces lésions.
 - La coelioscopie : c'est un examen endoscopique invasif de la cavité abdominale et du pelvis, réalisé sous anesthésie générale. Elle permet de vérifier la perméabilité tubaire par la réalisation d'une épreuve de perméabilité tubaire (injection à travers le col de bleu de méthylène). Elle permet aussi les diagnostics d'endométriose et d'adhérences tubo-péritonéales. Elle a l'avantage de pouvoir corriger chirurgicalement les obstructions tubaires distales.
- **Les prélèvements bactériologiques.**

V.1.1 EXPLORATION DE L'AXE-HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO OVARIEN :

Il est réalisé en cas de troubles patents de l'ovulation (se manifestant par des troubles des règles) et plus généralement de manière systématique.

- **Le dosage des gonadotrophines (FSH et LH) et de l'E2 à J3 du cycle :**
 - Une FSH < 8mUI/ml avec un E2 < 70pg/ml indiquent une réserve ovarienne normale
 - Une FSH < 8 mUI/ml avec E2 > 70 pg/ml doit faire rechercher un début d'altération de la réserve ovarienne
 - Une FSH > 8mUI/ml indique une altération de la fonction ovarienne
 - Une FSH < 2 et une LH<2 et un E2 < 30 pg/ml orientent vers un hypogonadisme hypogonadotrope
- **Le dosage de l'AMH** est un marqueur très précis de la réserve folliculaire ovarienne : une valeur inférieure à 2ng/ml indique une baisse du capital folliculaire.
- **L'échographie endovaginale réalisée à J3 du cycle** permet aussi d'avoir une idée précise sur la réserve ovarienne en réalisant le compte des follicules antraux qui doivent être supérieurs à 8 follicules. Elle sera aussi l'occasion de rechercher d'éventuels kystes de l'ovaire et d'explorer l'utérus (voir section V.1.2).

V.1.2 EXPLORATION DES VOIES GÉNITALES :

• L'Hystérosalpingographie (1^{ère} intention) :

- **La visualisation d'une cavité bifide** fait évoquer une cloison utérine ou un utérus bicorné (voir figure n° 3)
- **La visualisation d'une hémicavité** fait évoquer un utérus unicorne.
- **La visualisation d'image de soustraction** au niveau de la cavité utérine évoque un fibrome ou polypes (si les bords sont réguliers) ou une synéchie (si les bords sont irréguliers) (voir figure n° 3)
- **La non-visualisation d'une ou des deux trompes** fait évoquer une obstruction tubaire uni ou bilatérale (voir figure n° 3)
- **La non-visualisation d'un passage péritonéal** du produit de contraste fait évoquer une obstruction tubaire distale (voir figure n° 3)
- **La visualisation d'une dilatation du bout distal** de la trompe fait évoquer un hydrosalpinx (voir figure n° 3)

• L'échographie endovaginale (1^{ère} intention)

Permet d'explorer l'utérus à la recherche de fibromes ou de polype. Elle permet d'explorer l'endomètre en le rapportant au jour du cycle. Couplée à l'instillation intra-utérine de sérum physiologique à travers le col sa sensibilité augmente pour la détection des anomalies endocavitaires. Elle permet aussi parfois d'évoquer des malformations utérines (cloison, utérus bicorné).

• L'hystéroscopie (2^{ème} intention) :

Elle permet de confirmer ou d'infirmer la présence de lésions intracavitaires suspectées en HSG ou en échographie (polypes, fibromes ou synéchies) (voir figure n° 4).

- **La coelioscopie (2^{ème} intention)** à demander en cas d'anomalies tubaires suspectées en HSG

• Autres examens à demander en fonction des situations :

- Dosage de la prolactinémie en cas de trouble des règles
- Le prélèvement vaginal recherche une infection à germes banaux ou à chlamydia et mycoplasme en cas de leucorrhées pathologiques.
- Un caryotype en cas de signes évocateurs (de syndrome de Turner en particulier) ou en cas de fausses couches à répétition.

V.2 CHEZ L'HOMME

On dispose de l'exploration du sperme par spermogramme-spermocytogramme, des dosages hormonaux (FSH, testostérone, prolactine) et moins fréquemment l'imagerie (échographie testiculaire, échographie endorectale) et des examens bactériologiques.

• SPERMOGRAMME-SPERMOCYTOGRAMME (1^{ère} INTENTION) :

Après recueil du sperme, une analyse de la concentration, la mobilité, la vitalité, la morphologie des spermatozoïdes est réalisée. Voici les valeurs normales établies par l'OMS en 2010.

Paramètre	Valeur seuil	Dénomination de l'anomalie
Volume	>1,5 ml	Hypospermie
Numération	>15.10 ⁶ /ml ou 39.10 ⁶ sur tout l'éjaculat	Oligospermie
	Aucun spermatozoïde	Azoospermie
Mobilité	(a+ b)>32 %	Asthénospermie
Vitalité	>58%	Nécrospermie
Formes typiques	>4% selon la classification de Kruger	Tératospermie
Leucocytes	<1 million/ml.	Leucospermie

La mobilité type a : spermatozoïdes à mobilité progressive rapide.

La mobilité type b : spermatozoïdes à mobilité progressive lente.

La mobilité type c : spermatozoïdes mobiles sur place.

La mobilité type d : spermatozoïdes immobiles.

• EXPLORATIONS DE SECONDE INTENTION CHEZ L'HOMME :

- **Le Test de Migration-Survie (TMS)** est demandé en cas d'anomalies spermatiques et avant passage en assistance médicale à la procréation. Il permet de sélectionner les spermatozoïdes mobiles. Si leur nombre est inférieur à 1 million, une fécondation in vitro doit être envisagée.
- **La Spermoculture** avec recherche de germes atypiques (Mycoplasme et chlamydia) permet la recherche d'une infection, elle est demandée en cas de leucospermie
- **En cas d'azoospermie** (voir algorithme n° 2) : Il faut s'attacher à en spécifier l'origine (voir section III.2.2)

Le dosage de la FSH permet de déterminer le type d'azoospermie

- Normale : entre 2 et 6 mUI/ml : l'origine obstructive est la plus probable.
- Elevée : FSH > 6 mUI/ml : l'origine testiculaire est la plus probable.
- Basse (<2mUI/ml) : un hypogonadisme hypogonadotrope est probable.

Il faut par ailleurs réaliser une échographie testiculaire pour éliminer une néoplasie plus fréquente en cas d'azoospermie.

En cas d'azoospermie non obstructive, il faut compléter le bilan par un caryotype à la recherche d'un syndrome de Klinefelter et par une recherche de microdélétion du chromosome Y.

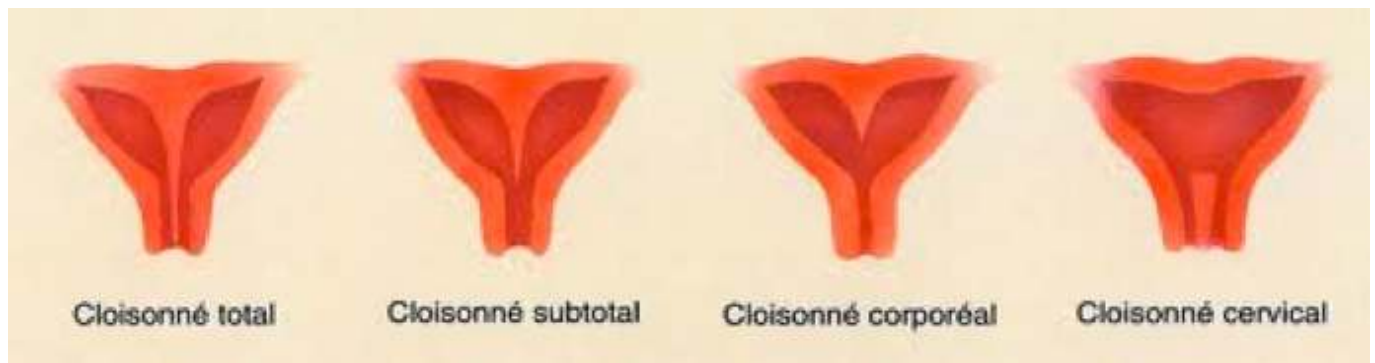
- **Pour le couple** : le test post coïtal ou test de Hunher consiste à réaliser un prélèvement vaginal 6 à 8 heures après un rapport sexuel afin d'évaluer l'interaction glaire-spermatozoïde. Il n'est plus réalisé en routine.

EN CONCLUSION

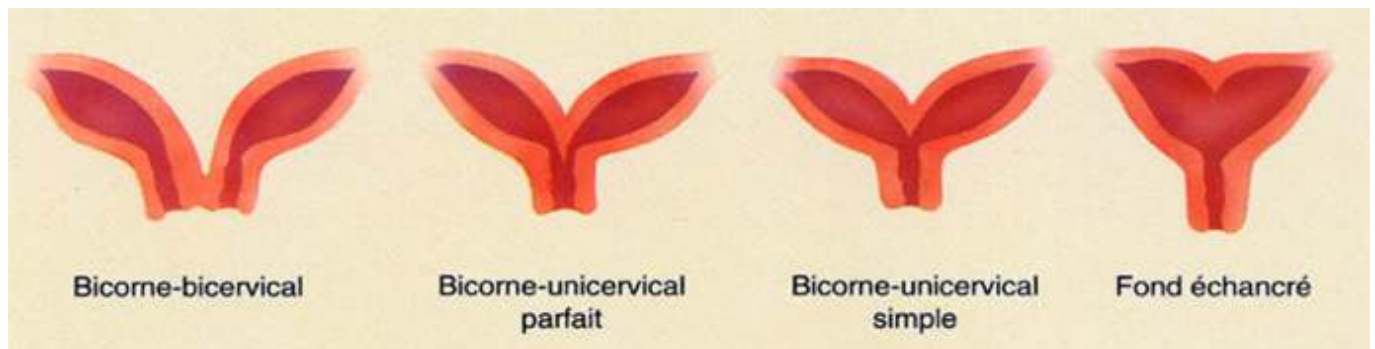
L'infertilité est un motif de consultation de plus en plus fréquent. Le médecin dispose d'un large panel d'exploration qu'il doit savoir utiliser à bon escient afin de conduire le couple vers le diagnostic de la manière la plus simple, première étape vers le but recherché : enfanter.

Figure n° 1 Les différents types d'anomalies utérines congénitales

Les utérus cloisonnés



Les utérus bicornes



Les utérus unicorne

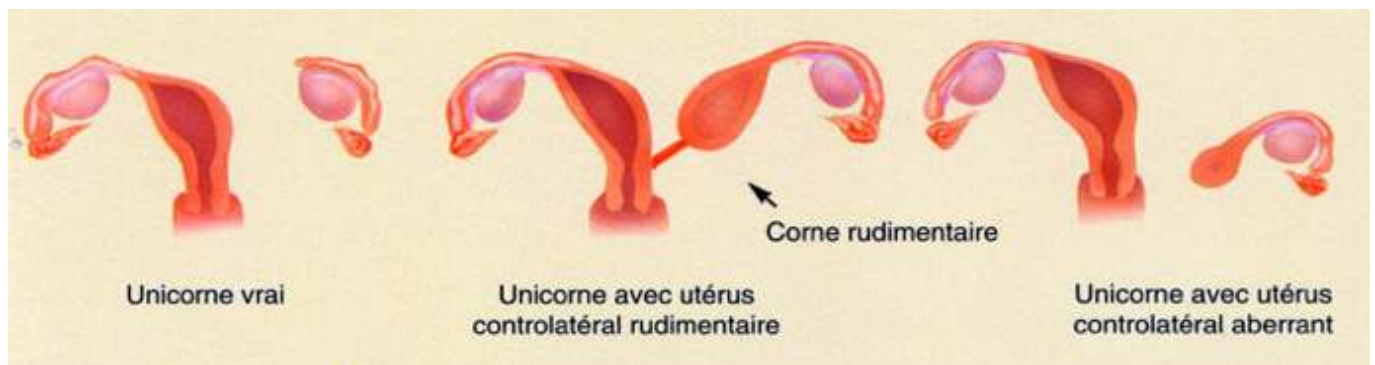


Figure n° 2 : Fibromes : différentes localisations

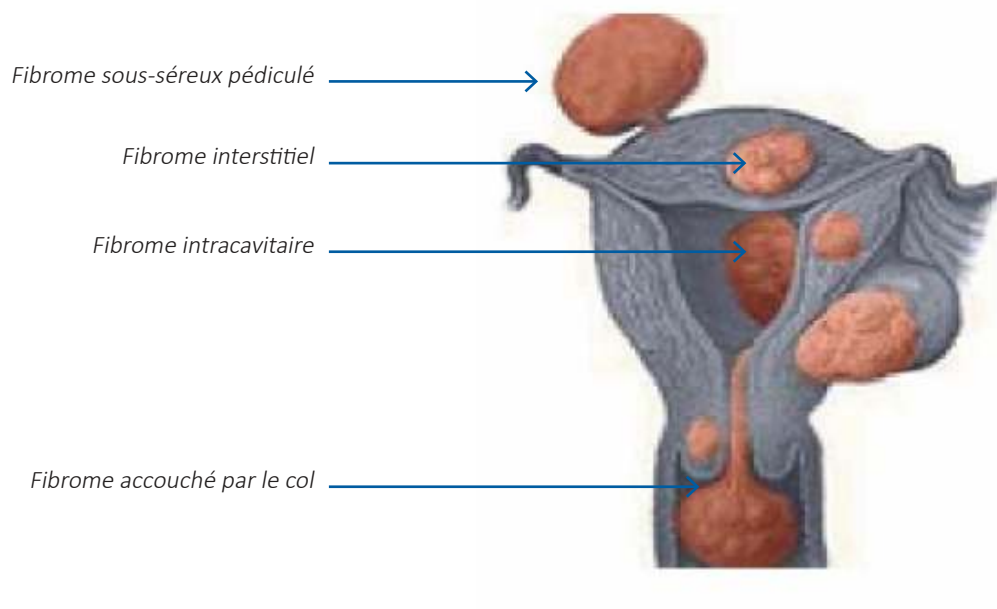
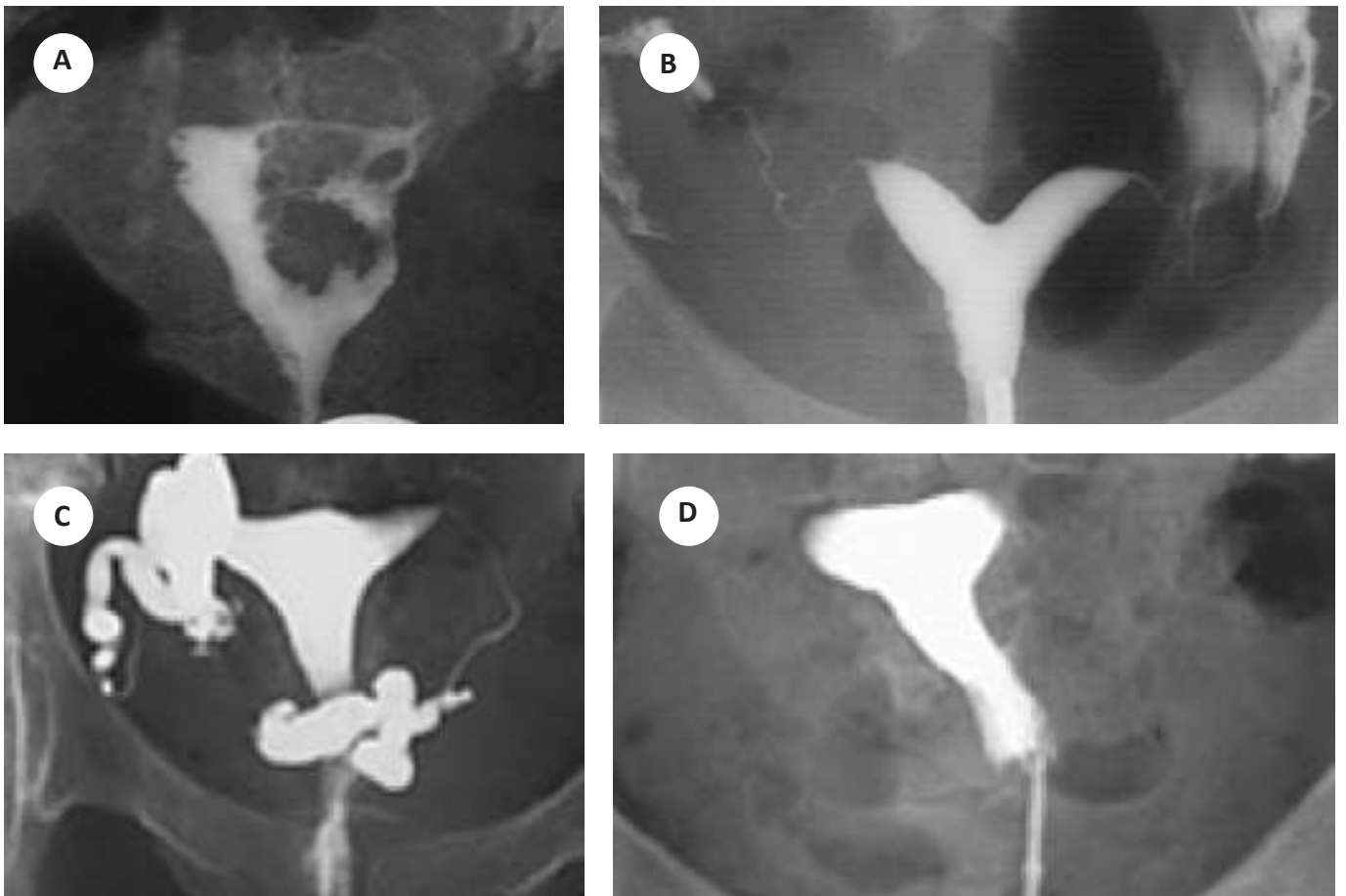


Figure n°3 : clichés d'hystérosalpingographie



A : image de soustraction intra-utérine irrégulière : synéchies

B : bifidité de la cavité évoquant une cloison partielle

C : Obstruction tubaire distale bilatérale avec hydrosalpinx

D : Obstruction tubaire proximale bilatérale

Figure n° 4 : lésions intracavitaires en hystérocopie

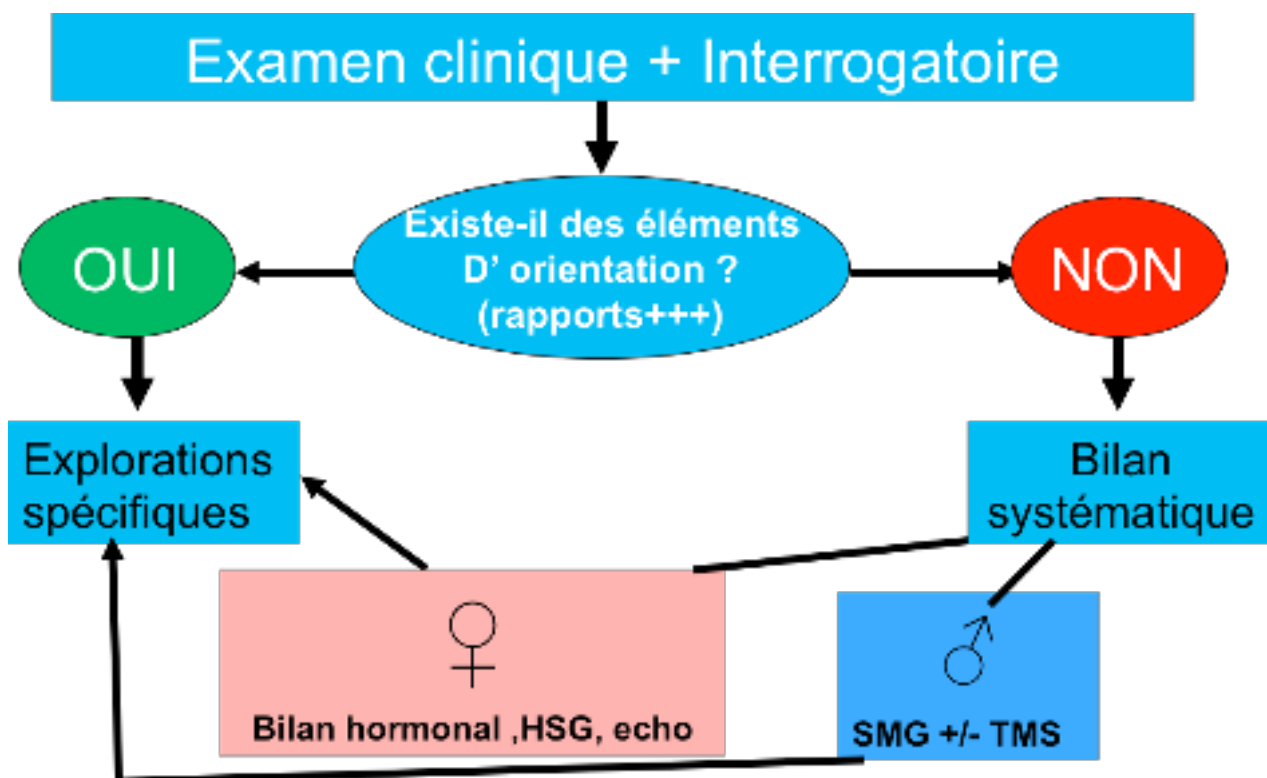


A : Polype intracavitaire

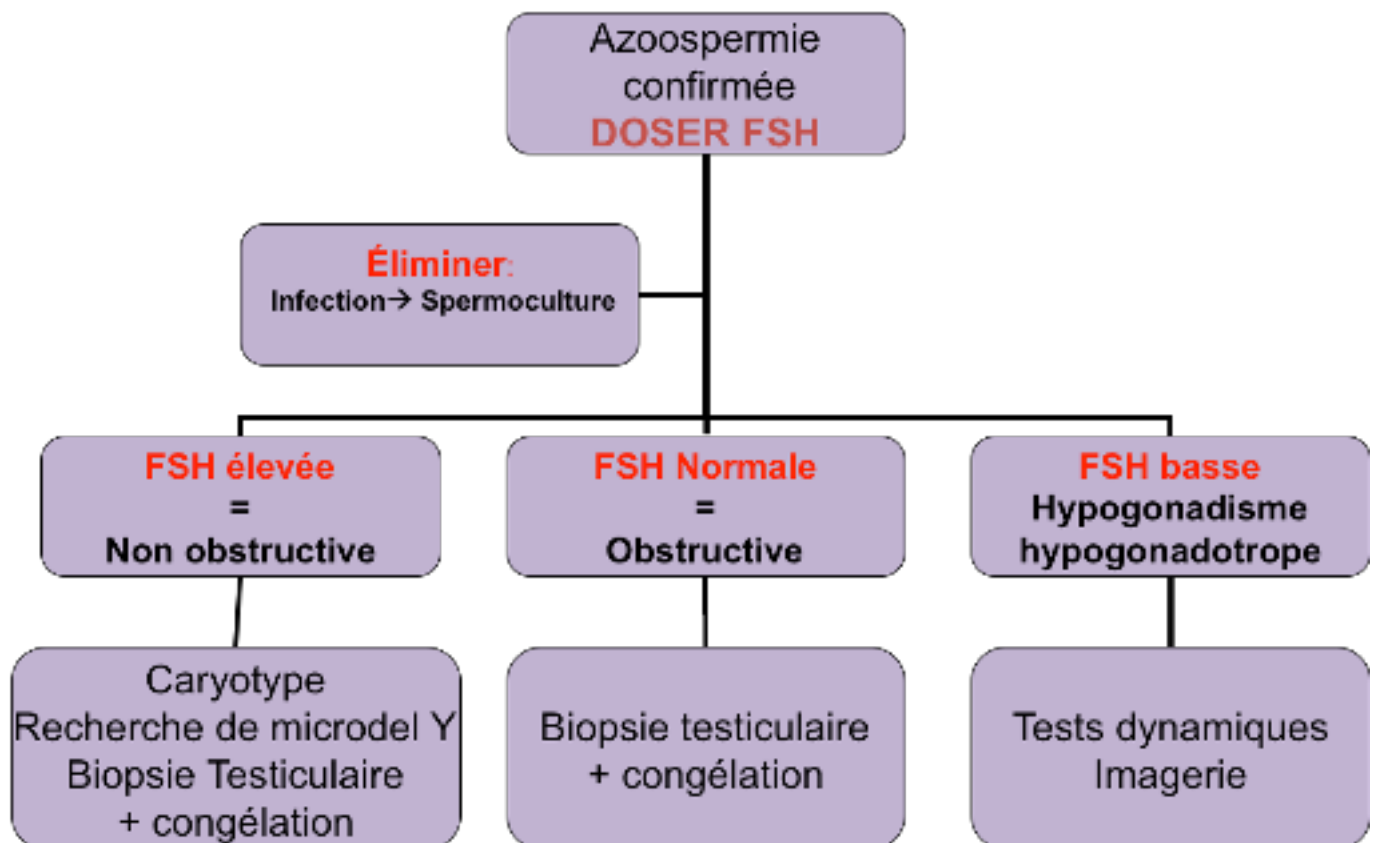


B : Fibrome intracavitaire

Algorithme n° 1 : conduite à tenir face à un couple infertile



HSG : hystérosalpingographie; Echo : par voie endovaginale; Bilan hormonal : FSH, LH et E2 à J3 du cycle



Examens de seconde intention en fonction des situations

Chez la femme

- Anomalies de la cavité utérine en HSG ou échographie : hystéroscopie diagnostique
- Anomalies de la perméabilité tubaire en HSG : coelioscopie
- Discordance entre bilan hormonal et clinique : dosage de l'AMH ou compte des follicules antraux

Chez l'Homme

- En cas de leucospermie ou asthénospermie sévère ou pH alcalin : spermoculture
- En cas d'azoospermie : FSH, testostérone et échographie testiculaire. Si non obstructive : caryotype et recherche de microdélétion du chromosome Y

AMÉNORRHÉES

I- INTRODUCTION - DÉFINITION

L'aménorrhée se définit comme l'absence d'écoulement menstruel chez une femme en âge d'être réglée en dehors de la grossesse.

L'aménorrhée peut être due à une altération lésionnelle ou fonctionnelle pouvant siéger au niveau de l'axe neuro-hormonal, des gonades ou du gonopore (utérus, col ; et vagin).

L'exploration nécessite un interrogatoire et un examen clinique d'orientation, puis d'autres investigations seront demandées pour mieux éclairer le diagnostic.

On distingue les aménorrhées primaires et les aménorrhées secondaires.

II- AMÉNORRHÉES PRIMAIRES

1. DÉFINITION

Plusieurs définitions ont été avancées dans la littérature.

L'aménorrhée primaire se définit comme l'absence de survenue de la première menstruation deux ans après l'apparition des caractères sexuels secondaires ou chez une jeune fille ayant atteint un âge osseux de 15 ans avec ou en l'absence de caractères sexuels secondaires.

2. CLINIQUE :

A- INTERROGATOIRE

Les antécédents familiaux

Âge de la puberté de la mère et des sœurs.

L'environnement familial (divorce des parents, conflits affectifs...)

L'existence de cas similaires dans la famille.

Antécédents personnels

Circonstances d'accouchement. Poids de la naissance. Maladies infantiles graves.

Chirurgie au niveau du pelvis ou cure d'une hernie inguinale. Notion de vaccination ou non par le BCG.

Maladies chroniques (tuberculose, néphropathies, hémopathies...)

Les thérapeutiques (surtout hormonales) reçues par la mère pendant la grossesse.

Notion de radiothérapie et chimiothérapie.

Signes d'accompagnement

Déséquilibre pondéral. Trouble de l'olfaction.

Troubles visuels. Céphalées

Douleurs pelviennes cycliques.

Troubles du comportement alimentaire

Signes en faveur d'un dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien.

B-EXAMEN

Examen Général

Apprécie l'aspect général, le morphotype, la taille le poids, le développement de la pilosité, l'existence d'une acné.

Signes de dysthyroïdie, d'hyper androgénie...

Recherche de malformations :

*Au niveau du visage : épicanthus, implantation basse des oreilles...

*Au niveau du cou : Ptérgium colli, brièveté du cou...

*Au niveau du tronc : thorax en carène...

*Au niveau des membres : cubitus valgus...

Examen gynécologique

Réalisé avec douceur en présence si possible de la mère. Il comprend :

- *L'inspection de la vulve*

Pilosité ambo-sexuelle

Aspect des petites et grandes lèvres. Taille du clitoris

Perméabilité de l'hymen. Situation de l'urètre.

- *Examen au spéculum de vierge si possible*

Préciser la longueur du vagin

L'existence d'un col utérin

Et la présence d'une glaire cervicale.

- *Toucher rectal*

Pour vérifier la présence d'un utérus et d'une éventuelle masse pelvienne.

- *Examen des seins*

À la recherche d'une galactorrhée.

Au terme de cet examen, on doit évaluer la taille, le poids et le développement pubertaire suivant l'échelle de Tanner, cotée de 1 à 5, en prenant en considération :

La pilosité pubienne (P), la pilosité axillaire (A) et le développement des seins (S).

3. BILAN PARA CLINIQUE

Les examens paracliniques sont nombreux et coûteux; pour certains d'entre eux, leur choix doit être orienté par la clinique.

A- LES EXAMENS RADIOLOGIQUES

L'échographie pelvienne : Elle permet d'affirmer la présence ou non d'un utérus, de rechercher une éventuelle malformation et précisera le volume et l'état des ovaires.

L'échographie rénale : À la recherche de malformations rénales.

L'échographie surrénalienne : En cas de suspicion de tumeur surrénalienne.

Radio de la main gauche : À la recherche du sésamoïde du pouce qui apparaît pour un âge osseux de 11 ans.

B- BILAN HORMONAL

Dosage plasmatique FSH, LH et prolactine :

*FSH et LH élevés (FSH>30mU/ml) → atteinte ovarienne

*FSH < 3mU/ml → atteinte hypothalamo-hypophysaire

PRL > 20 ng/ml → il faut rechercher un adénome hypophysaire

Estradiolémie-progestérone plasmatique

Les androgènes : Testostérone 0.2 à 0,7 ng/ml (VN), Delta 4 Androsténédione 0.5 à 2,5 ng/ml (VN), SDHEA 400 à 3200 ng/ml (VN)

Les tests dynamiques : **Test à la GnRh**, **Test au clomid** (citrate de clomifène) seront, demandés dans des situations bien précises ainsi que l'exploration hormonale des autres fonctions hypophysaires.

C- ÉTUDE DU CARYOTYPE :

En cas de dysmorphie, en cas d'hypogonadisme hypergonadotrope et en cas d'ambiguïté sexuelle.

D- LA CÉLIOSCOPIE n'est pas systématique.

E- AUTRES EXAMENS :

– Examen ophtalmologique avec un fond d'œil, l'étude du champ visuel.

– Olfactométrie. Scanner, IRM cérébrale

– UIV.

Pour la clarté de notre exposé, on va classer les aménorrhées primaires de la façon schématique suivante selon les caractères sexuels secondaires :

Caractères sexuels secondaires présents et normaux.

Caractères sexuels secondaires absents ou peu développés.

Caractères sexuels dissociés ou anormaux.

A-CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES PRESENTS ET NORMAUX :

Le développement pubertaire est complet : S5P5A5.

Âge osseux > 15 ans

Après avoir éliminé une grossesse, on doit en premier lieu s'orienter vers une anomalie malformative basse.

1- MALFORMATIONS VULVO-VAGINALES ET UTÉRINES

a. Imperforation hyménée : Elle est rare.

C'est une fausse aménorrhée avec rétention menstruelle.

Le diagnostic est exceptionnellement posé à la naissance devant un Hydroméetrocolpos ; mais il est le plus souvent évoqué après la puberté : il s'agit d'une aménorrhée primaire accompagnée de douleurs pelviennes cycliques (cryptonénorrhée).

L'examen abdominal peut démasquer une masse sus-pubienne, ovale, fluctuante ou rénitente, sensible, mate, de taille variable.

L'examen de la vulve : hymen est tendu bombant et bleuté

Toucher rectal : masse bombante en arrière dont les limites seront précisées par une échographie pelvienne.

Traitement est chirurgical : chirurgie d'urgence

Incision radiaire de l'hymen à 3 heures et 9 heures réalisée rapidement pour éviter la survenue d'une hématosalpinx et éviter les risques d'endométrioses pelviennes.

b. Diaphragmes vaginaux complets

Ils entraînent une rétention menstruelle. Le tableau clinique est identique.

L'hymen est perméable, mais le col n'est pas vu au spéculum. Le siège du diaphragme est variable

L'échographie visualise l'hématocolpos et l'utérus

Le traitement est toujours chirurgical.

c. Aplasies vaginales

o Associées à une malformation utérine

Syndrome Rokistansky Kuster Hauser : Représente 90 % des aplasies vaginales totales.

Fréquence : 1/4000 à 1/10000. Il comporte dans sa forme typique une aplasie vaginale totale, des ovaires et des trompes normales et un utérus réduit à deux cornes rudimentaires non canalisées reliées par un repli péritonéal avec deux ligaments ronds normaux.

Le diagnostic est clinique : vulve normale, orifice urétral trop postérieur, hymen qui paraît normal, mais il n'existe qu'une cupule vestibulaire contre laquelle le cathéter bute, l'utérus n'est pas perçu au TR. Des malformations rénales (30 %) et osseuses (10 %) sont associées.

L'échographie pelvienne : confirme le diagnostic en montrant des ovaires normaux, un utérus rudimentaire et l'absence de vagin

Coelioscopie : permet de voir les ovaires, les trompes et les cornes rudimentaires.~

La stérilité et l'aménorrhée sont définitives.

Le traitement aura pour but de créer une cavité vaginale permettant une vie sexuelle aussi normale que possible.

o Aplasie vaginale avec utérus fonctionnel

Elle est exceptionnelle. Soupçonnée par le toucher rectal, elle est confirmée par l'échographie qui met en évidence l'utérus et l'hématométrie.

Le diagnostic est posé à l'échographie pelvienne.

Le traitement consiste à la création d'un néo vagin avec anastomose du conduit vaginal au canal utérin ; il permet l'apparition des règles et l'obtention de grossesses.

o Aplasie du canal cervico-isthmique et les atrésies du col

Elles se traduisent par une aménorrhée primaire sans hématométrie.

2- SYNÉCHIE UTÉRINE TUBERCULEUSE (MALADIE DE NETTER ET MUSSET)

Il s'agit le plus souvent d'une tuberculose génitale pré pubertaire.

L'examen gynécologique est normal.

Le test aux estroprogestatifs est négatif, l'axe hypothalmo-hypophyso ovarien est normal.

Hystérosalpingographie si pratiquée : opacification du canal endocervical en doigt de gant

Hystéroscopie oriente le diagnostic. Une biopsie de l'endomètre peut apporter la preuve histologique indispensable.

Coelioscopie est indispensable surtout pour rechercher des lésions évolutives péritonéo-tubaires.

Le traitement est médical : antituberculeux.

Le meilleur traitement est préventif : prévention par la vaccination systématique du nouveau-né par BCG, contrôle de la vaccination et une éventuelle revaccination en cas de négativité des tests tuberculiniques.

3- LE SYNDROME DES OVAIRES RÉSISTANTS AUX GONADOTROPHINES

C'est un syndrome rare, se manifeste le plus souvent par une aménorrhée secondaire que primaire.

Les caractères sexuels secondaires sont normaux. L'examen gynécologique est normal. Sur le plan biologique, les gonadotrophines sont élevées. Le volume des ovaires est conservé.

Le traitement est basé sur l'œstrogénothérapie qui permet une chute des taux de gonadotrophines.

Ce traitement permet d'obtenir parfois une ovulation et même une grossesse.

4- LES CAUSES SUPRA HYPOTHALAMIQUES

L'anomalie se situe au niveau de la pulsativité de la sécrétion de la Gn-Rh.

Cette pulsativité joue un rôle primordial dans le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, mais elle n'est pas indispensable au développement des caractères secondaires qui sont sous l'influence des estrogènes. Ceci explique que les troubles de la pulsativité se traduisent par une aménorrhée primaire avec caractères sexuels secondaires normaux.

Le diagnostic d'aménorrhée supra-hypothalamique est un diagnostic d'élimination.

L'interrogatoire apporte les éléments de diagnostic : entraînement sportif intense, variations pondérales, contexte psychologique : choc affectif, surmenage intellectuel.

L'examen clinique est normal.

Les dosages hormonaux sont normaux et la radiographie du crâne systématique est normale.

En plus de la prise en charge spécialisée de la pathologie causale, le traitement de ces patientes vise à rétablir un cycle ovulatoire normal : les progestatifs, le citrate de clomifène, les gonadotrophines ou au mieux actuellement la pompe Gn-RH.

5- RETARD SIMPLE D'APPARITION DES PREMIÈRES RÈGLES

On ne peut affirmer un «retard simple» d'apparition des premières règles que d'une manière rétrospective, les règles pouvant apparaître même à l'âge de 20 ans.

Le tableau clinique est le même que celui des aménorrhées supra hypothalamiques, mais sans facteurs étiologiques associés. La fertilité ultérieure n'est pas affectée.

Un traitement à base de progestatifs (progestérone naturelle pendant 10 jours par mois) permet « la guérison » de l'aménorrhée, et éviter les effets néfastes d'une hyperoestrogénie relative prolongée.

B-CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES ABSENTS OU PEU DÉVELOPPÉS

Dans ce cadre les stades de tanner sont toujours < 5.

Toutefois si le développement est incomplet, il est toujours féminin et harmonieux.

Le dosage des gonadotrophines FSH, LH permet de différencier les origines hautes et basses.

1- LES CAUSES GONADIQUES

FSH, LH sont élevés : hypogonadismes hypergonadotropes.

a. Les Causes Congénitales

o Dysgénésies gonadiques

*Syndrome de Turner

Fréquence : 0,4/1000 filles.

Signes cliniques : Petite taille constante, retard statural < 2DS, à l'âge adulte la taille est < 1 m 42 s. Dysmorphie : pterygium colli, épicanthus, cou palmé, implantation basse de cheveux et des membres : brièveté du 4^{ème} métacarpe, plateau tibial en enclume, cubitus valgus.

Anomalies du thorax : élargissement de l'espace inter mammelonnaire, thorax en bouclier.

Malformations : rénales, cardiaques (coarctation de l'aorte), osseuses.

Signes paracliniques :

Dosages hormonaux : gonadotrophines hypophysaires élevées et des stéroïdes sexuels qui sont bas. Hormone de croissance Gh et somatomédine sont normaux.

Échographie pelvienne : utérus de petite taille non stimulé, les gonades ne sont pas bien individualisées :

Le caryotype dans la forme complète est 45 XO. D'autres anomalies du chromosome X peuvent se voir.

Traitement : Le but est d'essayer d'améliorer le retard statural, de provoquer ou compléter le développement pubertaire par une hormonothérapie substitutive : oestroprogestatifs.

GnRh est efficace à condition de commencer avant un âge osseux de 12 ans.

*Le syndrome d'Ullrich Noonan :

Maladie à transmission autosomique dominante.

Cliniquement la taille est petite, les dysmorphies sont celles du syndrome de Turner, mais le caryotype est normal (46 XX).

*Les autres dysgénésies gonadiques :

– *La dysgénésie gonadique pure* : Il s'agit le plus souvent de formes familiales.

Elle se caractérise par l'absence des gonades chez une patiente de taille normale, sans anomalies associées, mais avec un impubérisme. L'échographie pelvienne trouve un utérus peu développé avec des gonades non visibles.

La biologie est similaire au syndrome de Turner et le caryotype est 46 XX ou 46XY.

La présence d'un chromosome Y impose la castration de la patiente et la réalisation systématique d'un caryotype pour toutes les sœurs.

– *Les mosaïques XO/XY* : La castration s'impose.

b. Acquises

o Ovarites auto immunes

Caractérisées par la présence d'auto anticorps anti-ovaires. Elles sont associées le plus souvent à d'autres maladies auto-immunes : maladie Basedow, Thyroïdite auto-immune, maladie d'Addison, l'anémie de Biermer.

o Iatrogènes

Radiothérapie.

Chimiothérapie par agents alkylants.

Castration chirurgicale

o Virales :

Oreillons,

Rubéole

Coxsackies.

2- LES CAUSES HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRES :

FSH, LH abaissés : hypogonadisme hypogonadotrope.

a. Les Causes Hypophysaires

Elles constituent 2 % des aménorrhées primaires. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur hypophysaire.

o Les adénomes à prolactine :

Ils sont responsables d'une aménorrhée secondaire plus que primaire.

Sur le plan clinique : aménorrhée primaire, galactorrhée, signes d'hypertension intracrânienne.

Biologiquement, la prolactine est > 20 ng/ml. Le fond d'œil, le champ visuel le scanner et l'IRM sont indispensables.

Le traitement est médical par la bromocriptine, et chirurgical en cas d'échec du traitement médical ou en cas de compression des structures adjacentes (macro adénome de plus de 10 mm).

o Les autres adénomes hypophysaires.

Adénomes à GH, Adénomes à ACTH, Adénomes à TSH.

o Les hypopituitarismes fonctionnels :

Insuffisance hypophysaire non tumorale, la selle turcique vide.

b. Les Causes Hypothalamiques :

o Les craniopharyngiomes.

o Les autres tumeurs supra hypophysaires.

Les gliomes du chiasma.

Les astrocytomes.

Les neurinomes hypothalamiques

Le kyste colloïde du 3^e ventricule

o Hydrocéphalie latente

o Toxoplasmose congénitale

o Le syndrome de De Morsier Kallman, ou dysplasie olfacto-génitale.

3. LES AMÉNORRHÉES PRIMAIRES, SECONDAIRES À DES MALADIES MÉTABOLIQUES, ENDOCRINIENNES

L'insuffisance rénale chronique.

Les diabètes graves mal équilibrés.

La maladie cœliaque.

4. LE RETARD PUBERTAIRE SIMPLE

C'est un diagnostic souvent difficile et on ne peut l'affirmer que de manière rétrospective après l'installation des règles. C'est un retard global touchant à la fois la puberté, l'âge osseux et la taille.

Le traitement :

*En l'absence de retard statural, une surveillance clinique avec des dosages hormonaux tous les 3 à 6 mois s'impose.

*Devant un retard statural associé, un traitement œstrogénique pendant 12 à 18 mois est nécessaire.

C- CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES DISSOCIES OU ANORMAUX

La pilosité peut être marquée ou absente, le développement mammaire peut être normal ou absent. Les organes génitaux externes peuvent être de phénotype féminin ou avec un degré d'ambiguïté variable.

1. LES TUMEURS VIRILISANTES

Le virilisme est important, explosif, d'installation rapide.

a. Les tumeurs de l'ovaire :

Sur le plan biologique, la testostérone est supérieure à 2 ng/ml, la Δ^4 androsténédione est supérieure à 6 ng/ml et le SD-HEA est normal.

La forme histologique la plus fréquente est l'arrhénoblastome.

Le traitement est chirurgical et consiste à réaliser une ovariectomie.

b. Tumeurs virilisantes de la surrénale :

Certaines tumeurs surrénaliennes sécrètent des androgènes; elles sont dans la majorité malignes et de mauvais pronostics :

La coexistence d'un virilisme intense et d'un syndrome de Cushing peut être évocatrice d'un corticosurrénalome malin.

Biologiquement, le SDHEA est supérieur à 9000 ng/ml; le DHEA est supérieur à 20 ng/ml.

2. DYSTROPHIES OVARIENNES (OVAIRES POLYKYSTIQUES DE TYPE I)

Elles entraînent rarement une aménorrhée primaire, le plus souvent il s'agit d'une aménorrhée secondaire.

3. PSEUDO HERMAPHRODISME

a. Pseudo hermaphrodisme féminin (PHF)

On parle de PHF chez des sujets présentant un tractus génital interne féminin avec utérus, trompes et ovaires fonctionnels. Le caryotype est toujours XX, mais les organes génitaux (OGE) ont subi une masculinisation plus ou moins importante au cours de la vie fœtale.

– *Hyperplasie congénitale des surrénales* : Elle représente 80- 90 % des PHF.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive

*Déficit en 21 hydroxylase : Est le plus fréquent, soit 90 %.

Dans la forme complète par déficit complet en 21 hydroxylase, elle entraîne un syndrome de perte de sel et ambiguïté sexuelle à la naissance.

Dans la forme tardive ou incomplète, elle se révèle par une virilisation pré pubertaire avec hirsutisme.

Biologie : caractérisée par un taux élevé 17 O h progestérone. Surtout élévation 17 OHPg au test synacthène.

Traitement curatif : Hydrocortisone : 10 mg/j. Ces doses seront augmentées en cas de stress ou d'intervention.

*Autres déficits enzymatiques : Ils sont beaucoup plus rares.

Déficit en 11 hydroxylase. Il associe un syndrome de virilisation et une HTA.

Déficit en 3 BOH déshydrogénase : Très rare.

– **Hyper androgénie maternelle** : Exogène ou endogène.

b. Pseudo hermaphrodisme masculin (PMH)

Il s'agit de sujets porteurs de gonades exclusivement testiculaires, mais les conduits génitaux et/ou les OGE n'ont pas atteint le développement masculin complet et reproduisent à des degrés divers un phénotype féminin. Le Caryotype est XY.

o Insensibilité périphérique aux androgènes

Elles représentent 30 à 50 % PHM. La fonction testiculaire est normale, mais il existe un défaut de sensibilité des organes cibles aux androgènes. La forme complète est due à une insensibilité complète aux androgènes, le plus souvent par défaut du récepteur des androgènes,

– **Forme complète** : testicule féminisant ou syndrome de Morris.

Sa fréquence : 1/20000.

C'est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X. Le caryotype est 46 XY.

Sujets à phénotype féminin, sans ambiguïté des OGE à la naissance, avec développement des seins et d'un morphogramme féminin à la puberté, mais avec aménorrhée primaire.

L'absence de pilosité pubienne et axillaire doit attirer l'attention.

Le vagin est court, les gonades sont en position intra abdominale parfois inguinale. L'absence d'utérus à l'échographie et le caryotype masculin confirment le diagnostic.

Biologie : le FSH normale et LH augmentée. Testostérone 2 à 4 fois plus élevée que celui des hommes normaux. L'Estradiol plasmatique atteint des chiffres féminins.

Biopsie cutanée : absence de récepteur aux androgènes.

Conduite à tenir : Lorsque la puberté est terminée selon le mode féminin, la castration est indiquée vu le risque de dégénérescence.

Traitement estro-progestatif substitutif après castration.

Actuellement le diagnostic anténatal est possible.

o Déficit en 5 alfa réductase :

C'est une pathologie familiale à transmission autosomique récessive.

Ce tableau ne rentre pas dans le cadre des aménorrhées primaires puisque le phénotype est totalement masculin avec absence complète de développement de seins.

III - AMÉNORRHÉES SECONDAIRES

1- DÉFINITION :

On appelle aménorrhée secondaire une absence de menstruation depuis plus de 3 mois chez une patiente antérieurement réglée.

La 1^{ère} cause à éliminer est la grossesse.

Elle est beaucoup plus fréquente que l'aménorrhée primaire.

2- EXAMEN CLINIQUE

O INTERROGATOIRE :

Les antécédents gynécologiques et obstétricaux récents.

Accouchement et avortement et leurs circonstances.

Mode d'installation de l'aménorrhée.

Mode de contraception estro-progestatif ou progestatif seul.

Trouble du cycle antérieur : spanioménorrhée, dysménorrhée.

Existence de bouffées de chaleur.

Galactorrhée.

Prise médicamenteuse, chimiothérapie, radiothérapie.

Variations pondérales (amaigrissement ou prise de poids)

Affections générales ou endocriniennes.

O EXAMEN PHYSIQUE :

Signes d'hyper androgénie : pilosité, acné, séborrhée, parfois virilisme : hyperclitoridie.

Galactorrhée provoquée.

Examen gynécologique : Recherche de signes d'imprégnation œstrogénique.

Taille des ovaires et l'utérus, l'existence éventuelle d'une masse annexielle.

3. EXAMENS PARA CLINIQUES

– BHCG plasmatique

– Test progestatif : Ce test consiste à administrer pendant 8 jours un progestatif.

La survenue d'une hémorragie de privation rend compte d'une sécrétion œstrogénique (Estradiol plasmatique > 50 pg/ml).

En cas de test négatif, il n'y a pas d'imprégnation œstrogénique.

– *Dosages hormonaux plasmatiques* : Ils doivent être demandés systématiquement.

FSH, LH, Prolactine : ils permettent de situer l'origine de l'aménorrhée :

FSH > 20 mUI/ml → signe l'atteinte ovarienne.

FSH < 10 mUI/ml → atteinte hypophysaire.

FSH normale → atteinte utérine → HSG.

PRL > 20 ng/ml → hyperprolactinémie.

4- ÉTIOLOGIES ET TRAITEMENTS

A- AMÉNORRHÉE D'ORIGINE UTÉRINE

Une cause utérine sera évoquée devant : un test au progestatif négatif et un bilan hormonal normal.

o Sténose cicatricielle du col utérin :

Elle réalise une fausse aménorrhée par hématométrie

Étiologies : toutes les interventions cervicales peuvent générer cette conséquence : Amputation du col, cônisation du col, électrocoagulation.

o Synéchies utérines

Elles sont secondaires à une destruction de l'endomètre d'origine traumatique le plus souvent, mais peut être d'origine tuberculeuse.

Le diagnostic est évoqué devant : ATCD d'IVG, révision utérine dans le post-partum.

Hystérosalpingographie : image en doigt de gant (synéchie totale)

Traitement chirurgical : effondrement de la synéchie sous contrôle hystéroscopique.

Synéchie tuberculeuse : traitement médical par les antituberculeux.

o Atrophie endométriale :

Peut être secondaire à la prise d'une pilule, entraînant une aménorrhée secondaire.

B- AMÉNORRHÉE D'ORIGINE OVARIENNE

Le signe le plus évocateur est l'existence de bouffées de chaleur.

o Ménopause précoce :

– Définition : c'est une ménopause qui survient avant l'âge de 40 ans

– Clinique : bouffées de chaleur, signes de carence œstrogénique.

– Biologie : augmentation de FSH et LH, et diminution d'Estradiol.

– Étiologies :

– Cause chirurgicale ; castration.

– Radiothérapie ou chimiothérapie.

– Virales : oreillons, rubéole.

– Causes génétiques : dysgénésie gonadique partielle.

– Ovarites auto immunes

– Alcoolisme chronique, galactosémie congénitale.

– Syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines.

o Dystrophies ovariennes

*Le type I ou Syndrome de SEIN LEVENTHAL

La clinique montre : une aménorrhée secondaire faisant suite à une spanioménorrhée d'aggravation progressive associée à un hirsutisme et à une obésité de type androïde.

Le TV retrouve : 2 gros ovaires durs, réguliers et indolores.

Échographie : ovaires augmentés de volume, stroma épaissi et disposition des follicules à la périphérie. Un nombre de micro follicules > 10 de $\varnothing < 10$ mm habituellement entre 2 et 8 mm.

La biologie : augmentation de la testostérone, de la delta 4 androsténédione, FSH normale, LH élevée, le rapport de LH/FSH > 2

Le traitement est double, celui de l'hyperandrogénie et de la stérilité.

*Le type II

Causes locales inflammatoires :

1- Infection

2- Endométriose

TV : ovaires augmentés de volume multikystiques

Ces ovaires diminuent de volume après l'arrivée des règles

Le traitement consiste à bloquer les ovaires.

C- AMÉNORRÉE D'ORIGINE HYPOPHYSIAIRE

o Syndrome Sheehan

Dans sa forme complète, il réalise une insuffisance hypophysaire globale : panhypopituitarisme par nécrose ischémique du lobe antérieur de l'hypophyse secondaire à un accouchement hémorragique.

Cliniquement :

Absence de retour de couches

Absence de montée laiteuse

Asthénie, altération de l'état général, dépilation

Bilan endocrinien : Il confirme l'atteinte des différentes sécrétions de l'antéhypophyse

Traitement : Le traitement est substitutif.

Estroprogestatifs, hydrocortisone et extraits thyroïdiens.

Les formes frustes sont les plus souvent rencontrées.

o Tumeur de l'hypophyse

Elles entraînent une aménorrhée par compression ou par destruction des cellules hypophysaires.

Le syndrome tumoral est souvent au premier plan.

Le pronostic dépend de l'extension tumorale.

*Adénomes sécrétants :

Adénomes à Prolactine : L'aménorrhée s'accompagne d'une galactorrhée

Syndrome tumoral : céphalées, troubles visuels.

Taux de prolactine > 100 ng/ml

Le diagnostic est évoqué par le scanner et IRM.

Le fond d'œil et le champ visuel sont obligatoires.

Le traitement est médico-chirurgical.

Autres adénomes :

Adénome à HGH

Adénome à ACTH

Adénome thyroïdote.

*Adénomes non sécrétants.

Ils sont responsables d'une insuffisance gonadotrope sans syndrome d'hypersécrétion hormonale hypophysaire,

o Hyperprolactinémies fonctionnelles

Elles entraînent une aménorrhée secondaire avec galactorrhée.

Le taux de PRL est modérément élevé < 100 ng/ml.

L'imagerie cérébrale est normale.

Test à la TRH et aux antidopamines sont positifs.

Sur le plan étiologique :

-Hyperprolactinémie iatrogène : antidépresseurs, neuroleptiques, sulpiride, α méthylidopa.

Le traitement est étiologique. L'arrêt de ces médicaments entraîne une normalisation de la prolactine.

-Certaines maladies générales peuvent s'accompagner d'une hyperprolactinémie (hypothyroïdie).

D- AMÉNORRHÉES HYPOTHALANIQUES ET SUPRAHYPOTHALAMIQUES

Elles sont le plus souvent fonctionnelles, mais après avoir éliminé une cause tumorale.

o Aménorrhée par Anorexie Mentale :

Elle se manifeste au moment de l'adolescence. Le plus souvent à la suite d'un échec scolaire ou d'un conflit psycho affectif. L'aménorrhée s'installe au décours d'anomalies de la conduite alimentaire.

Au plan hormonal : le taux FSH est bas, LH est effondré et test LH RH avec réponse prépubertaire.

Traitement : reprise des habitudes alimentaires associée à une psychothérapie avec isolement du milieu familial. L'aménorrhée disparaît lorsque la masse grasseuse aura retrouvé le seuil nécessaire (80 % taux normal)

o Aménorrhée des Sportives :

Elle survient chez les adeptes de courses de fond et marathon.

Elle est liée à un trouble de la sécrétion de LH.

O AMÉNORRHÉE PSYCHOGÈNE

L'interrogatoire retrouve un facteur déclenchant : choc psychoaffectif, situation conflictuelle.

L'examen clinique et le bilan hormonal sont normaux.

Le pronostic est bon. Psychothérapie

CONCLUSION

L'aménorrhée est un symptôme. La recherche d'une étiologie est nécessaire devant toute aménorrhée. Un traitement en dehors d'une étiologie précise risque d'être dangereux.

Classification du Développement Mammaire au cours de la Puberté

Stade	Âge moyen	Description
S1	Préadolescence	Élévation mamelon
S2	11 ans	Début d'évaluation du sein et de l'aréole qui s'élargit
S3	12 ans	Ö Volume sein avec l'aréole dans le même plan que le reste du sein
S4	13 ans	Ö Volume du sein avec l'aréole sur élevée/reste seins
S5	15 ans	Mamelon est sur le même plan que le reste sein

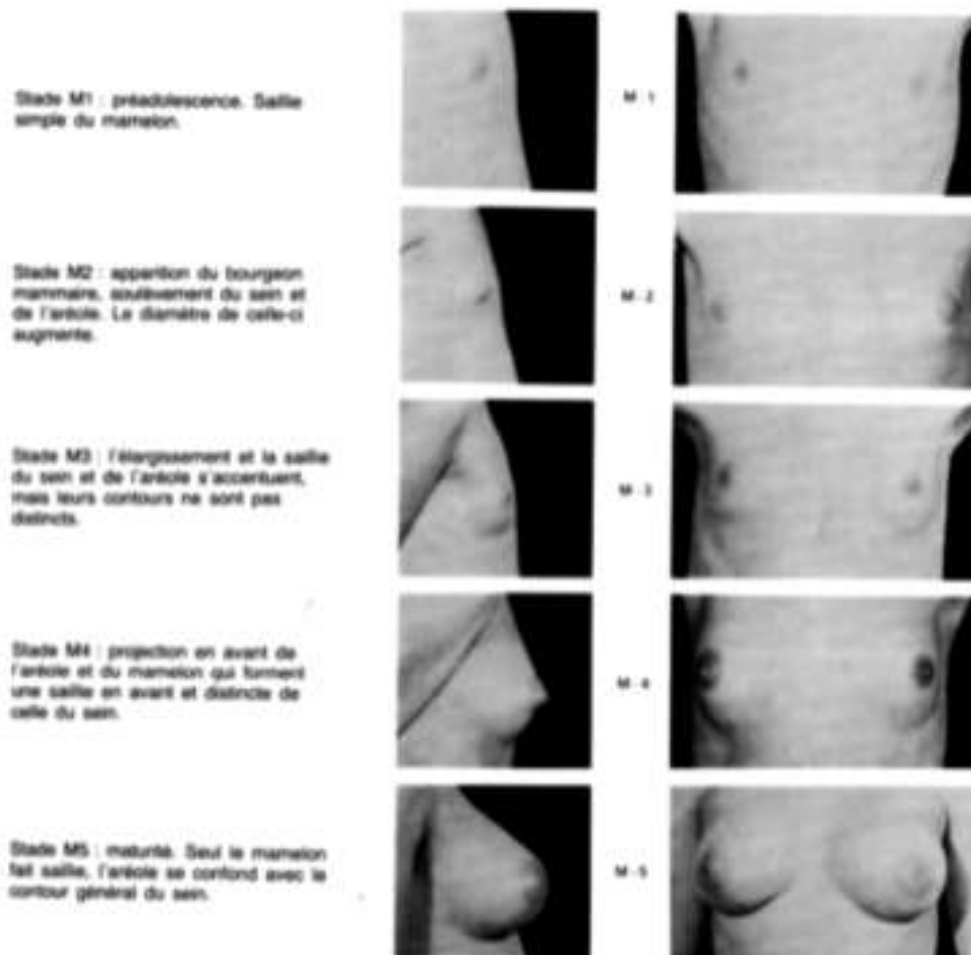
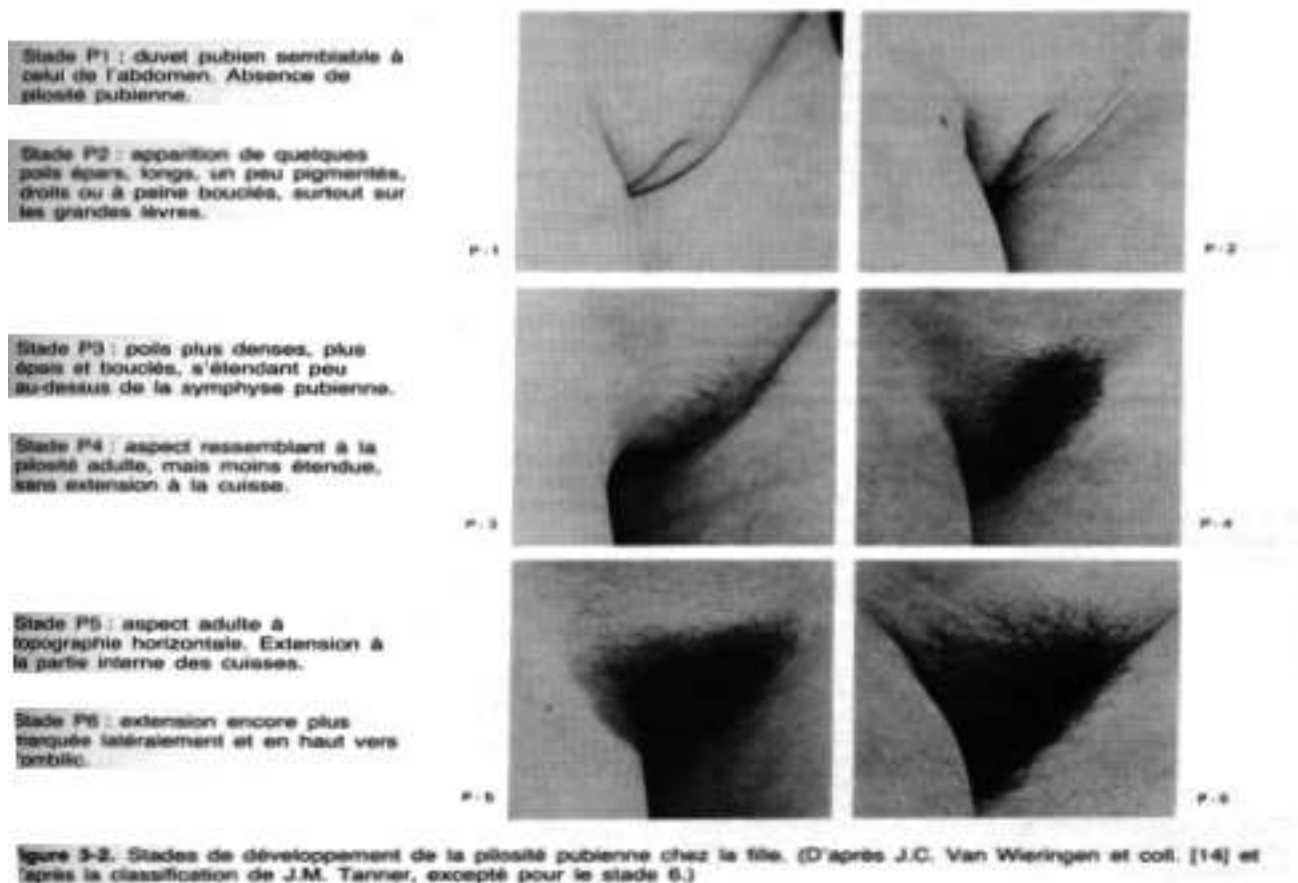
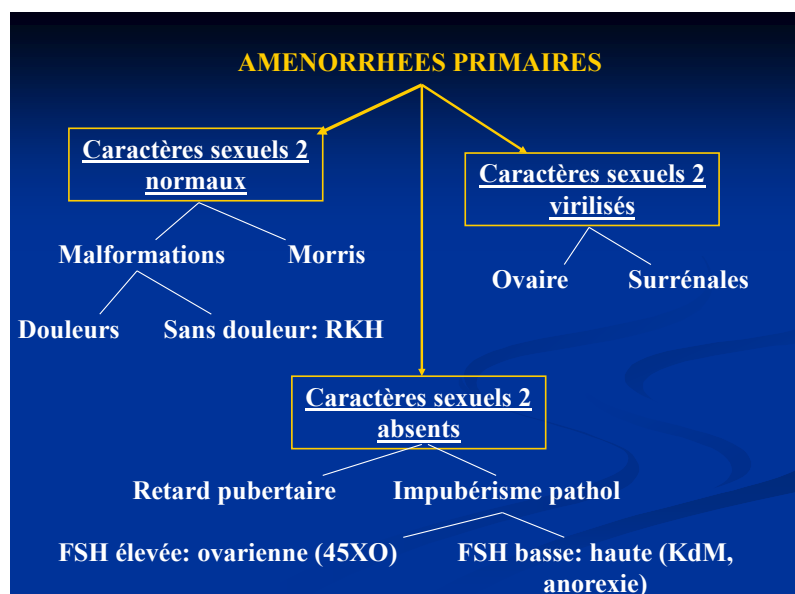


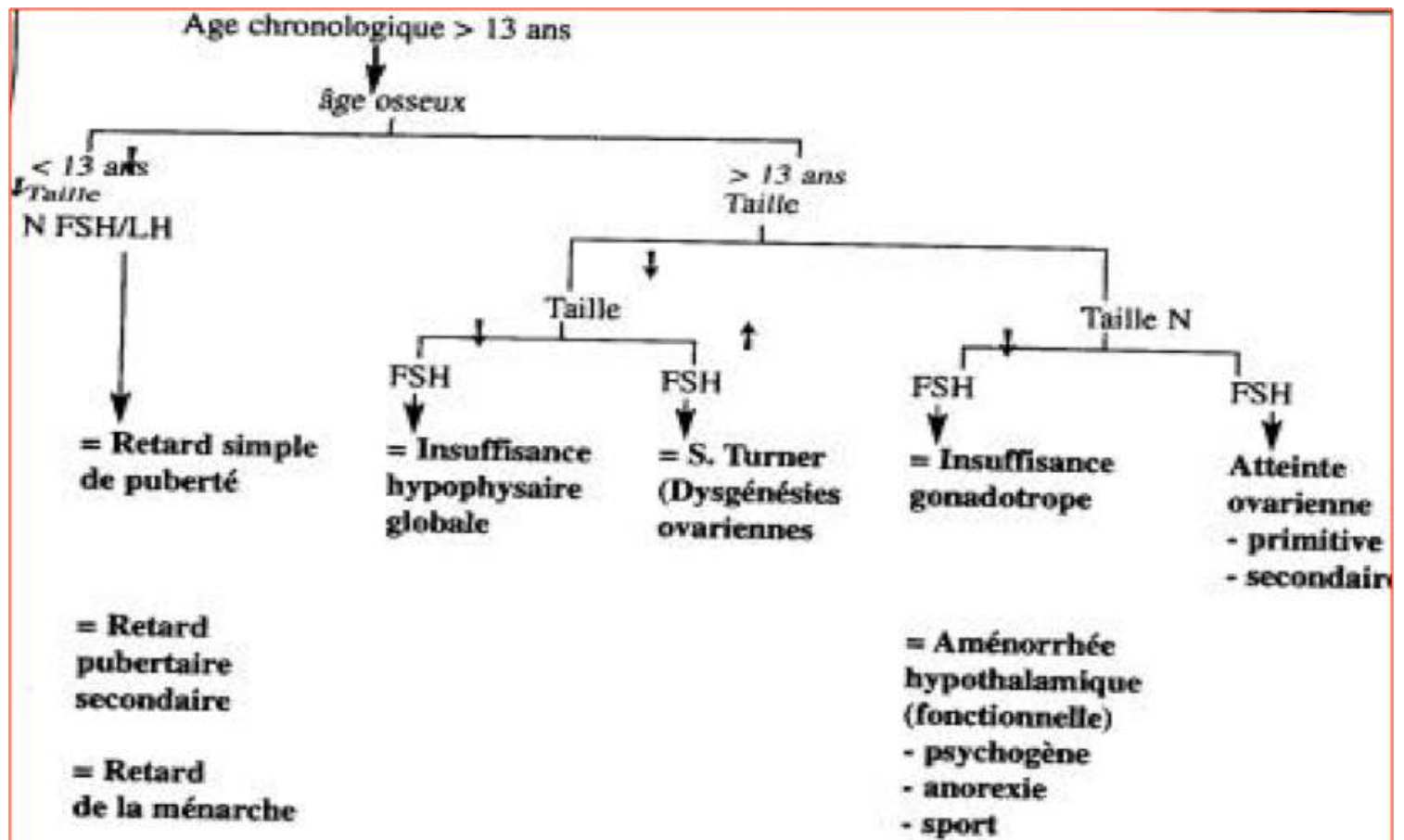
Figure 3-1. Stades du développement mammaire chez la fille. (D'après J.C. Van Wieringen et coll. [14], conformément la classification de J.M. Tanner.)

Stade	Âge moyen	Description
P1	Préadolescence	Pas de pilosité pubienne
P2	11 ans ½	Quelques poils longs au niveau des grandes lèvres
P3	12 ans ½	Poils plus épais, plus foncés, plus frisés sur partie médiane du pubis
P4	13 ans	Poils de type adulte limités au pubis
P5	14 ans 1/2	Aspect et quantité poils de type adulte
		Répartition en triangulaire à sommet inf. avec extension à la face interne des cuisses



Orientation diagnostique devant un retard pubertaire





LA MÉNOPAUSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir la ménopause et la péri ménopause
2. Expliquer les mécanismes pathologiques de la ménopause et de la péri ménopause.
3. Préciser les complications de la ménopause confirmée
4. Conduire un examen clinique chez une femme en périménopause et ménopausée.
5. Expliquer les bases du traitement
6. Surveiller une femme sous traitement hormonal substitutif de la ménopause
7. Citer les contre-indications aux estroprogestatifs.
8. Indiquer les moyens de prévention de l'ostéoporose post ménopausique.

Prérequis

Physiologie du cycle menstruel.

La folliculogénèse.

Les stéroïdes sexuels : sites récepteurs et effets métaboliques.

L'ostéoporose.

INTÉRÊT DU SUJET

La ménopause est une étape physiologique de la vie de la femme et ne doit pas être perçue comme un état pathologique. Elle touche les femmes à partir de la 5^{ème} décennie. Elle peut devenir une entité pathologique, car la carence estrogénique qui l'accompagne peut entraîner des troubles graves (Maladies cardiovasculaires ischémiques, ostéoporose). Ces troubles peuvent être prévenus et traités par une hormonothérapie substitutive.

Ces notions ont actuellement une résonance toute particulière puisque la femme vit 1/3 de son existence après la ménopause.

Au début du siècle, une femme de 50 ans avait 9 ans à vivre en moyenne alors qu'aujourd'hui l'espérance de vie moyenne d'une femme du même âge dépasse sensiblement 30 ans. Par conséquent, ce changement justifie un nouveau regard qu'il convient de porter sur la ménopause aujourd'hui.

En Tunisie, l'espérance de vie est de 76 ans pour les femmes. Donc trente ans de survie en carence estrogénique associée au phénomène de vieillissement. Elle constitue actuellement un véritable problème de santé reproductive.

En France, on estime qu'environ 9 millions de femmes sont concernées par la ménopause. Si l'idée de traiter et de prévenir les effets pathologiques de la ménopause semble devoir s'imposer, le chemin à parcourir reste long, car moins de 10 % des femmes ménopausées reçoivent un traitement hormonal substitutif.

I- DÉFINITION ET INTRODUCTION

On définit la ménopause comme le moment de l'arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne. Sa date ne peut donc être calculée que rétrospectivement.

En effet, l'arrêt des règles est rarement brutal et ménopause ne s'installe habituellement qu'après une période plus ou moins longue d'irrégularités menstruelles.

Il faut distinguer 2 grandes périodes :

- Péri Ménopause : elle s'étend des premières perturbations du cycle menstruel jusqu'à la fin de la première année suivant l'arrêt des règles.

- Post Ménopause ou ménopause confirmée : elle se définit comme la période qui fait suite à la périménopause c'est-à-dire après 12 mois d'aménorrhée secondaire et qui se poursuit jusqu'à la fin de la vie.

Survenant avant 40 ans, la ménopause est considérée comme précoce.

II – CHRONOLOGIE DE LA MÉNopause

1/PÉRIMÉNOPAUSE

La durée de cette période est extrêmement variable

Parfois courte de quelques mois, elle peut aller jusqu'à 10 à 12 ans

En moyenne elle est de 6 ans.

2/AGE DE SURVENUE DE LA MÉNopause

Elle survient habituellement entre 40-50 ans, en Tunisie 47 ans, en Europe 52 ans.

Certains facteurs peuvent influencer l'âge de la ménopause :

- Divers études démographiques ont fait apparaître une extraordinaire constance de l'âge auquel survient la ménopause, en effet, en dépit de conditions d'alimentation très différentes et de données matérielles très variables d'une région du globe à l'autre, l'âge auquel survient la ménopause est le même au sein de toutes les populations étudiées (Europe, Amérique du Nord et du Sud, l'Afrique et l'Asie) et ne semble pas avoir varier au cours des temps. Dans des populations aussi différentes que celle de Nouvelle-Guinée ou à l'époque de la Grèce antique, la ménopause semble être toujours survenue au même moment qu'aujourd'hui.
- L'âge de la ménopause apparaît indépendant de celui de la puberté. Bien qu'on assiste actuellement à un rajeunissement de la puberté de quelque 2 ans, cette modification ne s'est pas traduite par un changement de l'âge de la ménopause. De même, les mesures qui aboutissent à une diminution du nombre d'ovulations telles que les grossesses (associée à l'allaitement) et la prise de contraceptifs oraux n'ont pas engendré non plus de modification de l'âge de la ménopause.
- Hérité : la ménopause surviendrait aux mêmes âges dans une même famille.
- Mode et condition de vie : Les femmes qui travaillent sont ménopausées plutôt que celles qui restent au foyer.
- Les conditions nutritionnelles peuvent influencer : les femmes sont ménopausées plutôt dans les régions les plus démunies.
- Tabac : c'est de tous les facteurs celui qui à l'influence la plus nette.

III-PHYSIOPATHOLOGIE

1/PÉRIMÉNOPAUSE

Le vieillissement des ovaires et des follicules entraîne une altération de la maturation folliculaire.

Les cellules granuleuses ne vont plus sécréter de manière adéquate inhibine et estradiol.

2/POST MÉNopause

- La disparition des follicules entraîne
- Une diminution globale des sécrétions ovariennes
- Disparition de l'inhibine et estradiol entraîne une élévation de FSH et LH, parallèlement une hypersécrétion de GnRH
- Du point de vue hormonal :
- Progestérone est inexistante
- Estradiol < 50pg/ml
- Estrone est l'estrogène principal de ménopause, il provient de l'aromatisation périphérique des androgènes (foie-tissu adipeux). Le rapport E1/E2 >1.

Androgènes augmentent (delta 4 androsténédione sécrété par le stroma ovarien sous l'effet LH). Tableau n° : 1

IV- ANATOMIE PATHOLOGIE

1/PÉRIMÉNOPAUSE

- Le nombre de follicules primordiaux est en régression, mais les signes de raréfaction alternent avec ceux de multiplication accélérée.
- Les follicules sont dilapidés à un rythme accéléré sous l'effet de FSH
- Le nombre de follicules involutifs kystiques et atrétiques est important et même les follicules évolutifs présentent des signes d'imperfections.

- Les follicules souvent défectueux peuvent tout de même arriver à maturation et être fécondés. Mais ils donnent souvent naissance à un corps jaune défectueux et un risque accru de malformation chromosomique.

2/POST MÉNOPAUSE

- Les ovaires diminuent globalement de taille.
- Ils montrent une absence de follicules évolutifs ou involutifs.
- Le stroma est hyperplasié : source de sécrétion androgénique.
- Il persiste longtemps quelques follicules primordiaux qui n'aboutiront pas à l'ovulation en raison de la sclérose corticale qui constitue pour eux une barrière mécanique.

V- ÉTUDE CLINIQUE

Les signes cliniques et biologiques de la ménopause varient selon qu'on est au stade de périménopause ou de ménopause confirmée.

A/ PERI MENOPAUSE

Les signes cliniques sont en rapport avec le déséquilibre estroprogestatif caractéristique de cette période.

A- CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTES

1-Trouble du cycle :

Raccourcissement du cycle : phase folliculaire courte, ou spanioménorrhée, ou bien survenue de ménorragies ou de métrorragies en rapport avec hyperplasie.

2- Syndrome prémenstruel :

Avec une prise de poids, un gonflement abdominal ou pelvien, une mastodynie, des troubles du caractère de type : nervosité, anxiété, irritabilité.

Ces signes surviennent de façon élective avant les règles et cèdent après celle-ci.

3-Pathologie mammaire :

Dystrophie fibrokystique du sein, nodules du sein.

4- Pathologie utérine :

Fibrome, hyperplasie de l'endomètre et adénomyose.

B- INTERROGATOIRE

Il recherche essentiellement :

- Facteurs de risques cardiovasculaires : antécédents familiaux et personnels, obésité, diabète, dyslipidémie.
- Affections hépatiques graves.
- Lésions tumorales estrogénodépendantes : sein, utérus.
- Antécédents thromboemboliques
- On notera le calendrier des règles et les troubles accompagnant le cycle.

C- EXAMEN CLINIQUE

1- Examen général :

Poids, taille, index pondéral, prise TA et états veineux.

2- Examen du sein :

Apprécier les caractéristiques de la glande mammaire surtout recherche d'un écoulement ou d'un nodule.

3- Examen gynécologique :

Spéculum : apprécie la trophicité vaginale, permet l'examen macroscopique du col, apprécie la quantité de glaire

Toucher vaginal : Il apprécie la qualité de la statique pelvienne, la taille et le volume de l'utérus : la présence de fibrome utérin est fréquente à cette période ainsi que l'adénomyose, l'état des annexes.

D- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1- Courbe de température :

Elle peut montrer un plateau lutéal court parfois inexistant témoignant de l'anovulation.

2- Bilan hormonal :

Dosage de la progestéronémie < 10 ng/ml
Estradiol est normale ou diminuée dosée à J5 du cycle.
Dosage de l'inhibine, hormone antimüllérienne, FSH, L.

3- Échographie pelvienne :

Elle peut révéler l'existence de fibrome, polype endocavitaire, hyperplasie endométriale, myomes.

4- Mammographie dépistage :

Elle permet de faire le bilan d'une mastopathie ou entre dans le cadre d'un dépistage systématique.

B/POST MÉNOPAUSE

À ce stade, les signes cliniques de la carence estrogénique deviennent évidents, mais le diagnostic repose principalement sur l'absence de métrorragies de privation 3 mois de suite après un test progestatif.

A- CIRCONSTANCES DÉCOUVERTES :

1- Aménorrhée secondaire :

Elle est le signe essentiel de la ménopause.

Elle peut être brutale, mais le plus souvent elle est précédée de spanioménorrhée progressive.

2- Bouffées de chaleur

La physiopathologie est mal élucidée.

La carence estrogénique est responsable d'une augmentation du tonus adrénergique et d'une diminution du tonus des opiacés.

Elles constituent le trouble le plus caractéristique et le plus fréquent (75 %).

Elle se manifeste par des sensations soudaines de chaleur au niveau de la face s'étendant à la nuque et au thorax.

Elles se terminent par une sudation et des frissons.

Elles sont favorisées par l'émotion, changement de température.

Elles durent 30 secondes à 2 min et surviennent plusieurs fois par jour.

Le trouble vasomoteur incontrôlable, s'accompagne de l'augmentation de la fréquence cardiaque sans élévation de la TA.

3-Manifestations psychologiques

Elles surviennent une fois sur 3.

Les troubles de l'humeur sont multiples : tension, nerveuse, fragilité émotionnelle, anxiété, parfois état dépressif, insomnie, céphalée et troubles de la libido.

B- INTERROGATOIRE :

Date de l'arrêt des règles.

Les traitements éventuels reçus.

L'existence ou non de métrorragies.

On précisera les antécédents familiaux et personnels : diabète, maladie vasculaire, cancer du sein et de l'endomètre, ostéoporose.

Il faut s'enquérir d'un éventuel tabagisme et de la pratique ou non d'une activité physique régulière.

C- EXAMEN CLINIQUE

1-Examen gynécologique :

Inspection atrophie de la vulve.

La vulve se décolore, les grandes lèvres s'amincissent ainsi que les petites lèvres. Elles peuvent disparaître totalement.

Orifice vulvaire rétréci.

Spéculum

Muqueuse vaginale est pâle, fragile, elle saigne au moindre contact.

CDS vaginaux tendent à disparaître, la zone de jonction squamo-cylindrique pénètre plus profondément dans l'endocol, elle est non vue.

L'exocol s'appauvrit en glycogène (intérêt en colposcopie)

Glaire cervicale est absente.

Toucher vaginal :

Taille de l'utérus diminue progressivement par atrophie myomètre.

Les myomes régressent ou se calcifient.

Atrophie ligamentaire et musculo-aponévrotique pouvant entraîner un prolapsus urogénital avec incontinence urinaire d'effort.

Les 2 ovaires sont imperceptibles au toucher pelvien.

2- Examen des seins :

Ils sont atrophiés flasques et tombants

3-Poils et cheveux :

Les cheveux deviennent fragiles, ils perdent leur éclat et tendent à se dépigmenter.

Golfes frontaux plus ou moins marqués peuvent apparaître.

Les poils pubiens tendent à se clairsemer.

4- Peau : La vascularisation du derme diminue ainsi que l'élasticité.

D) EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1- Dosages hormonaux :

FSH > 20 mui/ml et LH > 10 mui/ml.

FSH/LH > 1.

Estradiol < 20 pg/ml.

Estrone : 45 pg/ml. E1/ E2>1

Inhibine<45pg/ml.

Hormone antimüllérienne.

2- Courbe temperature :

Monophasique, traduisant un cycle anovulatoire.

3- FCV:

Dépistage systématique du cancer.

4- Bilan biologique :

Dans le cadre du bilan initial d'un traitement substitutif de la ménopause.

Glycémie à jeun et HGPO.

Cholestérol et triglycérides : HDL, LDL, VLDL, Apoprotéine A et B.

Bilan rénal : créatinémie, urée.

5- Échographie pelvienne :

Ovaires sont de taille réduite avec absence de follicules évolutifs.

Réduction de la taille de l'utérus et permet d'étudier l'épaisseur de l'endomètre<5 mm.

VI- FORMES CLINIQUES

1- MÉNOPAUSE PRÉCOCE

Elle se définit cliniquement et biologiquement par une défaillance ovarienne permanente survenant chez une femme < 40 ans.

Les étiologies sont multiples.

A- DYSGÉNÉSIE GONADIQUE

Caryotype normal XX ou XY imposant l'ablation de la gonade, car risque de gonadoblastomes.

XO : syndrome de Turner ou anomalies de structures de l'X.

B- ORIGINE IMMUNITAIRE

L'association ovarite auto-immune et maladie d'Addison non tuberculeuse est la plus fréquente.
Elle peut se voir dans d'autres maladies : hypothyroïdie, thyroïdite de Hashimoto et la polyarthrite rhumatoïde.
Il existe fréquemment des anticorps anti-ovaires.

C- ORIGINE INFECTIEUSE

Virus ourliens peut léser l'ovaire en période pré pubertaire.

D- FORMES IDIOPATHIQUES

Il représente une part importante.
On cherchera un facteur familial par l'interrogatoire, mais la pathogénie des troubles est inconnue.
Les principales hypothèses évoquent une origine neurogène.

E- SYNDROME DES OVAIRES RÉSISTANTS AUX GONADOTROPHINES

Le syndrome ne présente pas proprement parler, une ménopause précoce, mais une forme de défaillance ovarienne précoce étant donné une possible réversibilité.

Biopsie ovaire : capital folliculaire est préservé, mais les ovaires sont résistants aux gonadotrophines, mais c'est surtout les récepteurs à FSH qui auraient subi une désensibilisation.

Traitement : mise au repos des ovaires.

2- MÉNOPAUSE IATROGÈNE

Elle peut être observée dans 3 circonstances :

Chirurgicales : ablation des 2 ovaires provoque à l'évidence une ménopause brutale et définitive.

Radiothérapie : d'où l'intérêt de la transposition des ovaires.

Chimiothérapie : certains produits agents alkylants, 5 fluoro uracile sont incriminés.

VII – COMPLICATIONS

1- OSTÉOPOROSE

C'est une affection caractérisée par une réduction de la masse osseuse conduisant à une diminution de résistance mécanique du squelette et à un accroissement du risque fracturaire.

L'ostéoporose post ménopausique est la plus fréquente des étiologies de l'ostéoporose, on isole deux syndromes :

L'ostéoporose type I : responsable de syndrome fracture, tassement vertébral, survenant habituellement entre 55 et 65 ans et résultant de la prédominance de la perte osseuse trabéculaire.

L'ostéoporose de type II : apparaît 15 ans plus tard, résultant d'une perte osseuse corticale (ostéoporose dite sénile).

2- COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

L'incidence des maladies cardiovasculaires, faibles avant 50 ans chez la femme, augmente progressivement après cet âge pour se rapprocher de celle de l'homme.

A- MÉTABOLISME LIPIDIQUE

La ménopause entraîne une masculinisation du profil lipidique.

Augmentation des Triglycérides et augmentation de VLDL.

Augmentation du cholestérol total et du LDL cholestérol (plus athérogènes) et diminution du HDL cholestérol.

B- COAGULATION

À la ménopause, il existe une élévation des facteurs pro coagulants : facteurs 7 et fibrinogène.

C- INSULINORÉSISTANCE ET HYPERINSULINÉMIE

L'insulinorésistance est corrélée à un risque cardiovasculaire élevé.

L'hyperinsulinisme pourrait avoir un effet direct de stimulation de l'athéromatose par l'intermédiaire des propeptides et l'insuline.

1- PÉRIMÉNOPAUSE

Le but est de pallier à l'insuffisance lutéale. On prescrira des progestatifs du 15 au 25^{ème} jour du cycle.

Les produits utilisés sont variables : Isomère de la progestérone – Dérivés de la 17 OH Progestatifs – prénanes et Norprénanes ou 19 Nor Testostérone. En cas de désir de contraception, on pourra prescrire des progestatifs du 5 au 25^{ème} jour du cycle. On préférera à cette période les Norprénanes et la progestérone micronisée, la dihydroprogestérone, les dérivés de la 19 Norprogestérone n'ont aucune influence sur le métabolisme lipidique. Les dérivés de la 19 Nortestostérone (Estranes) : Orgamétril (Lynestrénol) 2cp/j ont des effets androgéniques et métaboliques.

L'aménorrhée sous traitement traduit la survenue d'une ménopause si elle persiste plus de 3 mois (tableau n° III).

2- POST MÉNOPAUSE OU MÉNOPAUSE CONFIRMÉE

A- OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Ce traitement vise essentiellement à :

Pallier aux conséquences immédiates du déficit estroprogestatif, troubles fonctionnels et trophiques.

Prévenir les complications : Ostéoporose, Athérosclérose.

B- IMPÉRATIFS DU TRAITEMENT

Le traitement doit être institué précocement.

Il doit tenir compte des contre-indications et des effets secondaires des estroprogestatifs.

Il implique toujours une surveillance régulière.

C- INDICATIONS DU TRAITEMENT

Compte tenu de l'importance de l'effet préventif du THS il semble du devoir du médecin d'informer toutes les femmes ménopausées de l'intérêt de ce traitement. Il va falloir traiter :

Toutes les ménopauses précoces chirurgicales ou non

En période péri ménopausique l'administration de progestatifs pourrait constituer une prévention du cancer de l'endomètre afin de rétablir certains déséquilibres.

En cas de présence de symptômes fonctionnels, il n'est jamais trop tard pour débiter un THS même en cas de post ménopause tardive.

3- MOYENS THÉRAPEUTIQUES

A- ESTROGÈNES TABLEAU N° II :

Les formes naturelles sont les seules utilisées.

Leur pharmacocinétique et leurs effets secondaires varient avec la voie d'administration.

Les estrogènes naturels améliorent le profil lipidique (diminution du cholestérol total, des LDL et des Apo B et augmentent les HDL et ApoA1).

Avec la voie orale, les triglycérides augmentent également.

L'estradiol percutané diminue le taux de triglycérides VLDL et les Apo A1 par voie orale : Les Estrogènes subissent le passage hépatique premier. Celui-ci est responsable de la transformation de E2 en E1, d'où le rapport E1/E2 > 1

Modification des facteurs de la coagulation : elles entraînent une diminution de l'anti thrombine III et augmentation des facteurs I et VII.

La voie percutanée évite le premier passage hépatique et donc évite toutes les complications.

Les posologies actuellement considérées comme efficaces sont :

- 1 à 2 mg/j pour l'E2 ou le valérate d'E2 ;
- 0,625 mg/j pour les estrogènes conjugués ;
- 50 µg/j pour l'E2 transdermique ;
- 1,5 mg/j pour l'E2 percutané ;
- 300 µg/j pour l'E2 pulsé par voie nasale.

B- TRAITEMENT NON HORMONAL :

Il peut constituer un choix délibéré à cette période ou s'avérer indispensable lorsque la patiente éprouve une réticence à l'égard de l'hormonothérapie ou lorsqu'il existe une contre-indication de celle-ci :

Pour les bouffées de chaleur et les manifestations neurovégétatives, Clonidine [catapressan*]... Tableau V

Les troubles trophiques vulvo-vaginaux peuvent bénéficier d'un traitement local à base de Promestriène [Tableau VI]

En cas de ce traitement préventif ostéoporose :

Activité physique et calcithérapie : 1 à 1,5 g de calcium par voie orale, associés à la vitamine D [1000 u/j] et au Fluor de Sodium [Rumafluor 40 à 50 mg/j] qui seraient capables de faire croître le volume trabéculaire et réduire le risque fracturaire.

En cas de troubles psychiques, psychothérapie.

C- AUTRES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le Raloxifène : c'est un antiestrogène qui peut être prescrit comme relais au THS pour le traitement de l'ostéoporose, il ne présente pas de risque mammaire mais risque vasculaire.

Les bisphosphonates en prévention ou en traitement de l'ostéoporose.

La tibolone est efficace sur la symptomatologie ménopausique

4- BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

A- A LA RECHERCHE DE CONTRE INDICATIONS AUX TRAITEMENTS

1- Antécédents personnels :

Cancer sein/ovaire/endomètre
Maladies cardiovasculaires
Maladies thrombo-emboliques
HTA
Diabète
Hyper prolactinémie
Lupus, Porphyrie, ostéospongiose
Cholestase
Fibrome, endométriose

2-Examen clinique :

Poids
TA
État veineux
Examen des seins
Recherche d'un prolapsus urogénital et IU D'effort

3- Examen complémentaire

FCV
Bilan glucidique et lipidique
Mammographie systématique
Bilan rénal

B- CONTRE INDICATIONS ABSOLUES

Cancer du sein
Cancer endomètre
Antécédents thromboemboliques
Hyperprolactinémie organique
Les affections hépatiques sévères récentes ou chroniques.
Les hémorragies génitales non diagnostiquées.
Les connectivites.
Les porphyries.
L'autosclérose.
Les atteintes cérébro-vasculaires.
La pathologie oculaire d'origine vasculaire
Le THS peut être prescrit en cas de cancer du col, de la vulve et de l'ovaire sauf endométrioïde guérie et traitée.

C- CONTRE INDICATIONS RELATIVES

Antécédents fibrome hémorragique non opéré.
Endométriose non opérée.

5-PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE

Choix de la molécule et voie d'administration :

Il faut choisir des estrogènes naturels par voie cutanée chez toutes les femmes présentant un facteur de risque métabolique : HTA, Diabète, Hypertriglycéridémie, Accidents thromboemboliques

Femmes hystérectomisées : association estroprogestative ou estrogènes seuls.

Femmes non hystérectomisées : association estroprogestative est obligatoire.

Il existe 2 types de traitement : 1 traitement combiné voir Tableau IV ou un traitement **séquentiel**

Il existe 2 protocoles en cas de traitement séquentiel :

A- PROTOCOLES AVEC RÈGLES

Estrogène J1. J25

Progestatifs J13. J25 [au moins 12 jours]

Les hémorragies surviendront à la semaine d'arrêt

B- PROTOCOLES SANS RÈGLES

Estroprogestatifs pris simultanément et en permanence.

6- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Permet de vérifier la bonne tolérance.

Dépister l'apparition des effets secondaires.

La première évaluation a lieu après 3 mois de traitement

A- INTERROGATOIRE

Surdosage thérapeutique : Mastodynie, irritabilité, insomnie.

Sous dosage : Persistance des bouffées de chaleur, dépression, sécheresse vaginale.

B- EXAMEN CLINIQUE

Mammaire et pelvien.

Surveillance pondérale et TA.

Dosage 17 OH estradiol plasmatique 60/150 pg/ml.

Ce premier bilan permet de réajuster les doses.

C-SURVEILLANCE ULTÉRIEURE

Général et thérapeutique/6 mois

Examen gynécologique/an

FCV et mammographie/2 ans

Bilan biologique/an.

D- BÉNÉFICE ET RISQUE DU THS.

L'étude WHI [women health initiative study] après un suivi de 5,2 ans de 10000 femmes américaines traitées a montré une

- légère augmentation de fréquence du cancer du sein observée, risque relatif [RR] = 1,26 [intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,00-1,59] correspondant en risque absolu à huit cas supplémentaires de cancer du sein pour 10000 années-femmes [AF] est en accord avec les données de la littérature publiées à ce jour sur ce sujet.
- Légère augmentation du risque d'accident coronarien a été observée RR = 1,29 [IC à 95 % : 1,02-1,63], soit sept cas supplémentaires pour 10000 femmes suivies pendant 1 an [10 000 AF].
- Légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral : RR=1,41 [IC à 95 % : 1,07-1,85], soit huit cas supplémentaires pour 10000 A.
- légère augmentation du risque thromboembolique veineux RR = 2,13 [IC 95 % : 1,39-3,25], soit ici encore, huit cas en excès pour 10000 AF, est en accord avec les données de la littérature précédemment publiées.

Par contre elle a montré une :

- Diminution de 40 % du risque de cancer du côlon sous THS : RR = 0,63 [IC à 95 % : 0,43-0,92], soit six cas de cancer en moins pour 10000 AF;
- Diminution du risque de fractures ostéoporotiques : RR = 0,70 [IC 95 % : 0,69-0,85], avec diminution du risque de fractures vertébrales : RR = 0,66 [IC 95 % : 0,44-0,98] et surtout de fractures du col du fémur : RR = 0,66 [IC 95 % : 0,45-0,98], soit cinq fractures de moins pour 10000 AF.

Enfin, il n'y eut pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité globale entre femmes traitées et femmes sous placebo :

RR = 0,92 [IC 95 % : 0,74-1,14].

CONCLUSION

La ménopause concerne de plus en plus un grand nombre de femmes et représente ¼ à 1/5 de la vie des femmes actuellement. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause permet l'amélioration des symptômes et de la qualité de la vie et à plus long terme il permet la protection contre l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires.

ANNEXES

Tableau n° 1 : Physiopathologie

	Péri ménopause	Post ménopause
Fonction ovarienne	Altération de la maturation folliculaire	Disparition des follicules
E2	Diminuée	< 50 pg/ml
E1	-	Augmenté E1/E2 >1
17 OHP	Insuffisance lutéale	Diminuées, proviennent de l'ovaire et de la surrénale
Inhibine	Diminuée	Absente
LH	Absence de pic de LH	Augmentée
FSH	Augmentée	Augmentée
$\Delta 4$ androstènedione	-	Augmentée
	Dysovulation ou anovulation	Aanovulation
Hormone antimüllérienne	diminuée	= 0

Tableau n° II : Molécules œstrogéniques utilisées dans la TSH

	Spécialité	Nature	Présentation
Estrogènes Naturels - Voie percutanée	Oestrogel	17 β E2	Gel percutané 1 réglette = 1,5 mg
	Oestrogel flaconDoseur	17 β E2	1 dose de gel= 0,75 g
	Estraderm TTS	17 β E2	Patch Transdermique 25-50-100 mg
	Estrofem	17 β E2	1cp = 2mg E2 1 mg E3
	Progynova	Valérianate 17 β E2	Cp = 2 mg
Estrogènes Conjugués équins	Prémarin	Estrogènes Conjugués équins	Cp = 0,625

Tableau n° III : Modécules progestatives utilisées.

Groupe Progestérone naturelle		Nom commercial UTROGESTAN	DCI Progestérone micromisée	Présentation	Dose préconisée
RETROPROGESTERONE		DUPHASTON	Didrogestérone	1cp = 10 mg	20 mg
Dérivés de la progestérone	Dérivés de la 17 OH progestérone = prégnanes	LUTERAN	Actétate de chlormadinone	1cp = 5 mg	5 mg
		COLPRONE	Médrogestone		
	Dérivés de la 19 Norprogestérone Norprégnanes	LUTIONEX	Démégestone	1cp = 0,5 mg	1mg
		LUTENYL	Acétate de nomégestrol	1cp = 5 mg	5 mg
		SURGESTRONE	Promégestone (2 dosages)	1cp = 0,250 mg 1cp = 0,500 mg	0,500 mg
Dérivés de la testostérone	Estrane	Orgametril	lynestrénol	Cp 5 mg	10-20mg
		Primolut nor	acétate de noréthindrone	Cp 10 mg	10mg
		Norluten	noréthindrone	Cp 5 mg	
		Lutométrodiol	diacétatéd'étyndiol	Cp 2 mg	

Tableau IV : Associations estro-progestatives par voie orale.

Dénomination	Présentation	Classification	Dosage	Remarque
Climène	Boîte de 21 CP 11 CP blancs, 10 CP roses	Estradiol valérate Acétate de Cyprotérone	2 mg 1 mg (CP roses)	Séquentiel Périodique
Divina	Boîte de 21 CP 11 CP blanc, 10 CP bleus	Estradiol valérate Médroxyprogesté rone acétate	2 mg 10 mg (CP bleus)	Séquentiel Périodique
Kliogest	Boîte de 28 CP	17βE2 noréthistérone acétate	2 mg 1 mg	Combiné Continu (« sans règles »)
Trisequens	Boîte de 28 CP 12 bleus, 10 CP blanc 6 cp rouges	17βE2 Acétate de noréthistérone	2 mg (CP rouges 1 mg) NETA/1 mg Dans les blancs	Séquentiel Périodique

Tableau n° V : Traitements non hormonaux des bouffées de chaleur

Nom de spécialité	Dénomination commune	Posologie
Abufène	β- alanine	2 à 4 CP/j en cures de 10 jours
Agréal	Véralipride	1 gél/j en cures de 20 jours
Catapressan	Clonidine	0.75 à 1,5 mg/j en 2 prises
Aldomet	Méthylropa	500 à 700 mg/j
Phyto soya	Isoflavones de soja	2cp/j

Tableau n° VI : Molécules estrogéniques, voie orale ou voie locale, n'agissant pas sur la prévention de l'ostéoporose.

	Spécialité	Nature	Présentation
Voie orale	Synapause	Dihémisuccinate d'E3	Cp = 2 mg Ou Cp = 4 mg
Tropisme Local	Colpormon Ovestin	Diacétale de 16 ⁻¹⁴ Hydroxyestrone E3	Cp = 100 µg Cp = 0.250 mg
Voie locale	Colpotrophine Trophigil Trophicrème	Promestriène Estriol Estriol	Ovules ou crème Ovules Crème vaginale

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- BLANC B., BOUBLIL.
Gynécologie, 2^{ème} édition. 1998
- 2- LORRAIN J.
La ménopause prise en charge globale et traitement, édition Maloine. 1998
- 3- Ménopause après l'étude WHI EMC Gynécologie 38-A-21endocrinologie nutrition 10- 035-A-11

ÉVALUATION FORMATIVE

QCM

1. [CS] La ménopause se manifeste par :

- A.- Paresthésie des extrémités.
- B.- Sécheresse vaginale.
- C.- Tension des seins
- E.- Sudation.

2. [CM] Le traitement non hormonal de la ménopause permet d'améliorer :

- A.- Prurit vulvaire.
- B.- Sécheresse vaginale.
- C.- Bouffées de chaleur.
- D.- Crises sudorales.
- E.- Douleurs ostéo-articulaires.

3. [CM] Dans la ménopause confirmée :

- A.- FSH est plus élevé que LH.
- B.- Une faible sécrétion de progestérone persiste par transformation des androgènes.
- C.- L'administration de progestatifs ne provoque pas d'hémorragie de privation.
- D.-Il existe une sécrétion importante d'œstriol.
- E.- Il existe une hyperprolactinémie d'entraînement.

4. L'hyperestrogénie relative avec insuffisance en progestérone caractérise une des étapes de la vie chez une femme

- A.- La période d'activité génitale
- B.- La période prépubertaire
- C.- La préménopause
- D.- La ménopause confirmée
- E.- aucune proposition n'est exacte.

5. Le syndrome prémenstruel, qui se voit fréquemment au cours de la période préménopausique, est dû à :

- A.- un déficit relatif en estrogènes
 - B.- une insuffisance en estrogènes et en progestérone
 - C.- un excès absolu en estrogènes
 - D.- un déficit en progestérone
 - E.- un excès en progestérone
-

6. Au cours de la périménopause, l'augmentation de FSH est due à :

- A.- l'insuffisance lutéale
 - B.- l'hyperestrogénie relative
 - C.- diminution de l'inhibine
 - D.- hypersécrétion des androgènes ovariens
 - E au pic de LH
-

7. L'adjonction d'un progestatif à l'estrogène dans le THS à pour but de :

- A.- prévenir l'ostéoporose.
 - B.- contrebalancer les effets métaboliques de l'estradiol
 - C.- prévenir le risque de cancer de l'endomètre
 - D.- provoquer une hémorragie de privation à la fin de chaque cycle de traitement
 - E.- réduire le risque de cancer de sein
-

8. Mme X sans ATCD pathologiques particuliers, consulte pour irrégularités menstruelles évoluant depuis 6 mois. Habituellement bien réglée, elle a vu ses cycles se raccourcir à 23-25 jours environ [habituellement 28 j]. Elle se plaint en période prémenstruelle, d'une sensation de gonflement avec prise de poids de 1 à 2 kg et une mastodynie.

À l'examen : taille = 1,66 m, poids 55Kg, TA = 12/5

Examen gynécologique normal

Examen des seins est normal.

1) Quel peut être le profil hormonal de cette femme ?

- A- hyperestrogénie avec élévation des gonadotrophines
 - B- hyperestrogénie avec abaissement des gonadotrophines
 - C- hyperestrogénie avec élévation des gonadotrophines
 - D.- hyperestrogénie avec insuffisance lutéale
 - E.- hyperestrogénie avec progestérone normale
-

2) Quel serait le traitement logique dans ce cas ?

- A- Rassurer la patiente
 - B- Pilule estro-progestative normodosée 21 jours/mois
 - C- Progestérone naturelle ou progestérone de synthèse en 2^{ème} partie du cycle.
 - D- Progestérone à action locale en 2^{ème} partie du cycle
 - E- Estroprogestatif minidosé avec de la progestérone à action locale
-

3) Cette patiente demande en fait une contraception efficace. Laquelle serait la plus adaptée :

- A- Dispositif intra-utérin.
 - B- Pilule estro-progestative normodosée 21 jours/mois.
 - C- Pilule estro-progestative minidosée 21 jours/mois.
 - D- Progestatif norstéroïde.
 - E- Microprogestatif.
-

Mme H.B 50 ans, sans antécédents pathologiques notables, n'est plus réglée depuis deux ans. Elle présente des bouffées de chaleur gênantes (2 à 3 fois/j).

À l'examen : les seins sont normaux, le col utérin est sain, l'utérus est de taille normale; il n'existe pas de masse annexielle; se tension artérielle est à 120/60 mm Hg.

Un frottis cervico- génital de dépistage est réalisé lors de l'examen gynécologique.

Elle demande à être informée sur les possibilités thérapeutiques actuelles de la ménopause.

1. Quel(s) traitement(s) lui proposez-vous, parmi les possibilités suivantes ?

A- Ethényl-estradiol 50 I seul (20j/mois).

B- Ethényl-estradiol 50 I (de J1 à J21) + un progestatif Norstéroïde (de J11 à J21)

C- 17I estradiol percutané (estrogel ou estraderm) seul, 20 j/mois.

D- 17I estradiol percutané (de J1 à J21) + un progestatif de synthèse ou progestérone naturelle micronisée (de J8 à J21).

E- Progestérone naturelle micronisée (10 j/mois).

2. Le bilan préthérapeutique doit comporter, au moins, 3 des examens complémentaires suivants. Lesquels ?

A- Hystérocopie.

B- Un lipidogramme.

C- Une mammographie.

D- Un frottis cervico vaginal de dépistage.

E- Une hystérographie.

F – Une glycémie à jeun est postprandiale.

Réponses :	3) A, B, C	4) C	5) D
1) A, B, C, E –			
2) C, D			
6) C –		7) C, D	8) 1 D, 2 C, 3 D
9) 1 D, 2 B, C, D, F			

PROLAPSUS GÉNITAL ET INCONTINENCE URINAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques conduisant à la formation d'un prolapsus génital.
2. Conduire l'interrogatoire et l'examen clinique d'une patiente présentant un prolapsus génital.
3. Évaluer le stade d'un prolapsus génital.
4. Indiquer les examens complémentaires devant un prolapsus génital.
5. Exposer la prise en charge d'un prolapsus génital.
6. Conduire l'interrogatoire et l'examen clinique d'une patiente présentant une incontinence urinaire.
7. Expliquer les différents types d'incontinence urinaire.
8. Indiquer les examens complémentaires devant une incontinence urinaire.
9. Exposer la prise en charge d'une incontinence urinaire.
10. Connaître les moyens de prévention d'un prolapsus génital et/ou une incontinence urinaire.

I. INTRODUCTION

Le prolapsus génital et l'incontinence urinaire sont deux pathologies fonctionnelles fréquentes dont le retentissement sur la qualité de vie peut être important.

Elles se voient surtout après la ménopause.

Ils coexistent souvent, sous-tendus par des mécanismes physiopathologiques similaires.

Ce sont des troubles de la statique pelvienne à l'origine d'une symptomatologie fonctionnelle variable (urinaire, rectale, sexuelle) ou d'une simple pesanteur pelvienne.

II. DÉFINITIONS

A. PROLAPSUS GÉNITAL

Le prolapsus génital est une hernie des organes pelviens à travers le vagin ; il peut concerner la vessie (cystocèle), l'utérus (hystéroptose ou hystérocèle), le cul-de-sac de Douglas (élytrocèle) et le rectum (rectocèle).

On le distingue du prolapsus rectal qui est une extériorisation du rectum par l'anus.

B. INCONTINENCE URINAIRE

L'incontinence urinaire se définit par des fuites involontaires d'urine.

Le diagnostic d'incontinence urinaire est strictement clinique.

L'interrogatoire nous permet de différencier une incontinence urinaire à l'effort (IUE), une incontinence urinaire sur urgences (hyperactivité vésicale) et une incontinence urinaire mixte.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

À l'état normal, la vessie, le col utérin, le haut vagin et le bas rectum sont solidaires.

À tous les étages du pelvis, ils sont intimement liés aux structures aponévrotiques et musculaires (surtout le releveur de l'anus) qui assurent l'amarrage aux structures osseuses.

Il existe deux systèmes d'amarrage essentiels à la statique pelvienne :

- Le système d'amarrage antérieur représenté par les muscles releveurs et essentiellement le faisceau pubo-rectal. Le faisceau pubo-rectal maintient l'obliquité des organes et le verrouillage périnéal à l'effort.
- Le système d'amarrage postérieur, rigide, ligamentaire formé par les axes conjonctifs condensés autour des vaisseaux et parmi lesquels les ligaments utéro-sacrés sont les plus importants.

Tout facteur entraînant une défaillance des structures d'amarrage et de soutien est un facteur de risque de prolapsus.

IV. LES FACTEURS DE RISQUE

Il existe des facteurs acquis et constitutionnels.

A. FACTEURS ACQUIS

Les facteurs acquis sont traumatiques ou correspondent à une pathologie acquise du tissu conjonctif.

1. FACTEURS TRAUMATIQUES

- Les traumatismes obstétricaux (macrosomie, manœuvres instrumentales, travail prolongé, expression utérine, déchirure périnéale...). Ceux sont les facteurs étiologiques les plus prédominants.
- Les traumatismes chirurgicaux par section des éléments de suspension des viscères pelviens (par exemple les ligaments utéro-sacrés lors d'une hystérectomie)
- Les traumatismes répétés : sportive de haut niveau, toux chronique, constipation chronique

2. LES LÉSIONS ACQUISES

Les lésions acquises du tissu conjonctif sont secondaires au vieillissement physiologique, à une carence œstrogénique liée à la ménopause, à une obésité ou à une carence nutritionnelle. Ces lésions sont à l'origine d'une involution des fascias, des muscles et des ligaments.

B. FACTEURS CONSTITUTIONNELS

L'existence de prolapsus chez la nullipare et la vierge et sa rareté dans la race noire expliquent l'origine congénitale de certains prolapsus. Les anomalies peuvent être multiples :

- Les anomalies de la statique lombo-pelvienne (hyperlordose lombaire et inclinaison du sacrum)
- Les anomalies constitutionnelles du tissu conjonctif responsables d'une diminution de la résistance des aponévroses ou du maintien latéral des viscères. Une de ces formes majeures est le syndrome de Marfan ou la maladie d'Ehlers-Danlos.

V. PRISE EN CHARGE D'UN PROLAPSUS GÉNITAL

A. EXAMEN CLINIQUE

1. INTERROGATOIRE

Il faut commencer par rechercher une dysurie (mauvaise vidange vésicale), une pesanteur pelvienne, une sensation de boule à la vulve, une dyschésie (exonération difficile des selles), des urgenturies et/ou une incontinence urinaire sur urgenturie.

Des manœuvres digitales sont parfois rapportées par les patientes en cas de dysurie ou dyschésie : elles réintroduisent le prolapsus dans le vagin pour pouvoir uriner ou vidanger le rectum.

2. EXAMEN PHYSIQUE

L'examen physique se pratique au repos et lors d'un effort de poussée.

Il permet de rechercher les différentes composantes possibles d'un prolapsus génital : une cystocèle, une hystéroptose (ou hystérocèle), une élytrocèle ou une rectocèle.

L'inspection recherche une déchirure périnéale (déchirure, épisiotomie), apprécie la trophicité des organes génitaux externes.

Un spéculum démonté permet d'apprécier le degré du prolapsus :

Manœuvre de la valve antérieure appliquée contre la paroi vaginale antérieure ; elle refoule la cystocèle et expose la paroi postérieure démasquant un bombement du Douglas ou du rectum ou des deux. C'est la colpocèle postérieure.

Manœuvre de la valve postérieure appliquée contre la paroi vaginale postérieure, elle permet d'apprécier le bombement du segment vésical du vagin. C'est la colpocèle antérieure.

Par ailleurs, l'existence d'un prolapsus peut masquer l'incontinence urinaire. Il faut donc effectuer les tests à la recherche d'une incontinence urinaire en réintégrant le prolapsus : valve dans le cul-de-sac vésico-utérin corrigeant la cystocèle, Pozzi sur le col réintégrant l'hystérocèle, valve postérieure inhibant l'ampliation de la colpocèle postérieure. Les mêmes manœuvres seront répétées à la poussée et à la toux à la recherche d'une incontinence urinaire d'effort.

Le toucher vaginal permet le testing des releveurs de l'anus en demandant à la patiente de faire un effort de poussée.

3. CLASSIFICATION DU PROLAPSUS

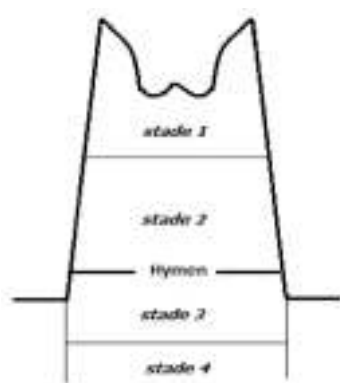
a. Classification de Baden et Walker

Le prolapsus est alors évalué en décubitus dorsal, en position gynécologique lors d'un effort de poussée et défini par rapport à l'hymen qui est le point de référence.

La classification concerne les quatre étages pelviens : cystocèle, hystéroptose (élytrocèle et rectocèle :

- grade 0 : position normale de l'étage étudié ;
- grade 1 : descente de l'étage à mi-chemin entre sa position normale et l'hymen ;
- grade 2 : descente de l'étage jusqu'au niveau de l'hymen ;
- grade 3 : extériorisation de l'étage au-delà de l'hymen ;
- grade 4 : extériorisation maximale ou éversion.

Figure n° 1 : Classification de Baden et Walker



b. Classification POPQ (PelvicOrganProlapse Quantification)

L'examen se réalise chez une patiente en décubitus dorsal en position gynécologique.

Il contient les manœuvres de la valve antérieure et postérieure.

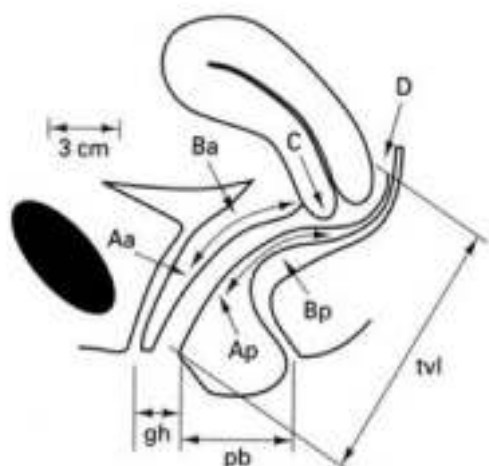
L'examen clinique est décrit par 9 mesures en centimètres : les 6 premières mesures portent sur la descente maximale en poussée de 6 points vaginaux définis de la manière suivante : Aa (point antérieur à 3 cm de l'hymen), Ba (point antérieur situé entre Aa et C), C (col utérin qui se confond avec D en d'hystérectomie totale), D (cul-de-sac vaginal postérieur), Ap (point postérieur situé à 3 cm de l'hymen), Bp (point postérieur situé entre Bp et D).

La référence est l'hymen : les mesures sont négatives quand le point reste au-dessus de l'hymen et positives quand le point passe au-dessous de l'hymen.

Ces 6 mesures (Aa, Ba, C, D, Ap, Bp) s'effectuent lors de l'effort de poussée maximale.

Les 3 autres mesures portent sur le hiatus génital postérieur (gh), la distance ano-vulvaire (pb) et la longueur vaginale totale (tv).

Figure n° 2 : Classification POPQ



B. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. UN EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE DES URINES (ECBU) SYSTÉMATIQUE

Afin d'éliminer une infection urinaire associée au prolapsus génital et/ou à l'incontinence urinaire.

2. ÉCHOGRAPHIE PELVIENNE SYSTÉMATIQUE

Elle permet d'apprécier l'épaisseur de l'endomètre chez ces patientes généralement âgées et indiquer donc une biopsie de l'endomètre.

Elle permet aussi de rechercher une masse pelvienne qui pourrait sous-estimer le prolapsus génital en le suspendant : fibrome utérin, tumeur ovarienne...

3. BILAN URODYNAMIQUE

Il n'est pas systématique.

Il permet d'apprécier la qualité du sphincter urétral, la contractilité vésicale, le degré de transmission des pressions abdominales, la stabilité vésicale et urétrale.

Il comprend une débimétrie, une cystomanométrie, une sphinctérométrie.

4. IRM PELVIENNE DYNAMIQUE

Elle pour but d'explorer les organes pelviens d'une façon statique (au repos) et dynamique (à l'effort de poussée).

Elle permet donc d'apprécier le degré du prolapsus, son mécanisme et le glissement des organes entre eux.

Elle est surtout indiquée en cas de récurrence du prolapsus génital après traitement chirurgical.

5. MANOMÉTRIE ANO-RECTALE ET DÉFÉCOGRAPHIE

Elles sont demandées en cas de troubles de la défécation.

C. TRAITEMENT

Un traitement n'est proposé que si la femme se plaint d'être gênée par ce prolapsus.

1. LA RÉÉDUCATION PÉRINÉALE

La rééducation périnéale peut diminuer les symptômes associés à un prolapsus de stade 1 ou 2 et elle peut parfois faire « remonter » le prolapsus de 1 ou 2 cm au maximum.

Elle est inefficace pour prolapsus de stade 3 ou 4.

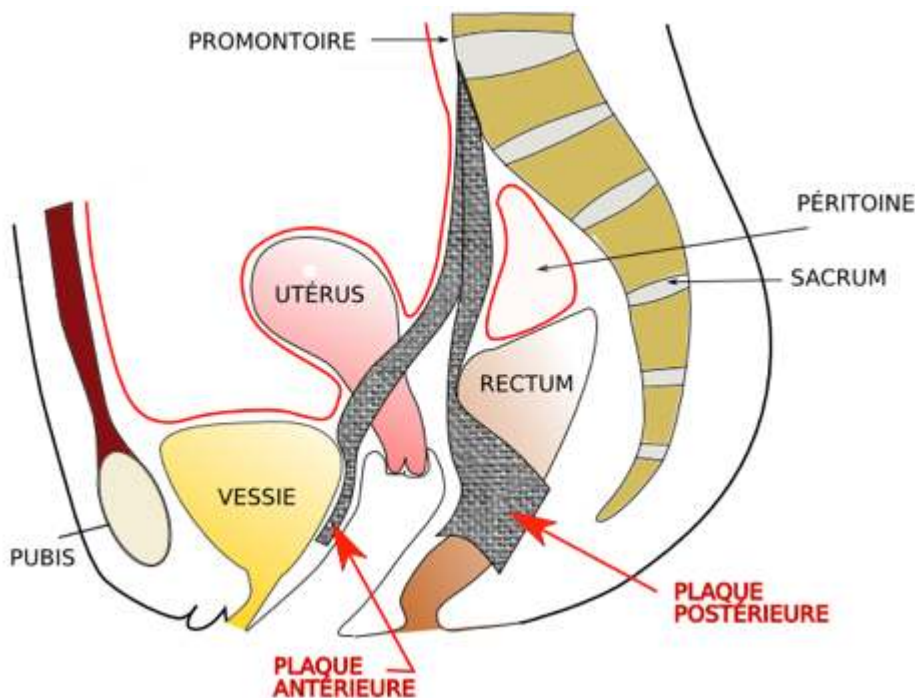
2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il est indiqué d'emblée pour le génital stade 3 ou 4, ou après échec de la rééducation périnéale pour le stade 2.

Cette chirurgie de correction du prolapsus génital peut être pratiquée par voie haute (ou abdominale) ou par voie basse (ou vaginale).

Chirurgie par voie haute : La promontofixation par cœlioscopie est l'intervention de référence actuellement. Elle permet la suspension de l'utérus, de la vessie et du rectum au promontoire à l'aide de matériel prothétique.

Figure n° 3 : Promontofixation par plaques prothétiques



Chirurgie par voie basse : Les trois composantes du prolapsus doivent être traitées.

Au niveau de l'étage antérieur : remplacement de la vessie dans le pelvis et rétablissement de son soutien (colpopérinéorrhaphie antérieure); associée à une résection de l'excès vaginal (colpectomie antérieure).

Au niveau de l'étage moyen : une hystérectomie totale ou une amputation du col associée à une fixation du dôme vaginal aux ligaments sacro-sciatiques.

À l'étage postérieur : colpopérinéorrhaphie postérieure qui associe une myorrhaphie des releveurs à une colpectomie postérieure.

3. LE PESSAIRE

Il est proposé à chaque fois que la chirurgie est contre-indiquée ou jugée difficile : patientes multitarées, multiopérées, obésité morbide...

Un pessaire (en anneau ou en cube) est posé pour maintenir le prolapsus à l'intérieur du vagin.

La patiente peut le mettre toute seule dans le vagin chaque matin avec un peu de lubrifiant et l'enlever chaque soir.

Il existe aussi des pessaires qui sont posés par un médecin (si la patiente ne peut pas gérer le pessaire elle-même) et changés ou nettoyés régulièrement tous les 2 à 6 mois.

VI. PRISE EN CHARGE D'UNE INCONTINENCE URINAIRE

A. EXAMEN CLINIQUE

1. INTERROGATOIRE

L'interrogatoire est essentiel pour différencier les trois types d'incontinence urinaire :

- L'incontinence urinaire à l'effort (IUE) est définie par la survenue de fuites en jet, non précédée de besoin, lors des efforts (toux, rire, éternuement, marche, course, saut).
- L'incontinence urinaire par urgenturie (IUU) est définie par des fuites urinaires concomitantes à un besoin immédiatement urgent « impérieux » qu'il n'est pas possible de différer. La IUU fait partie du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) définie par la survenue d'urgenturies (parfois provoquées par l'audition d'eau qui coule ou par le froid) avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associé à une pollakiurie ou une nycturie.
- L'incontinence urinaire mixte (IUM) est définie par l'association d'une IUE et d'une IUU.

2. CALENDRIER OU CATALOGUE MICTIONNEL

Il est demandé en cas d'hyperactivité vésicale.

C'est un enregistrement prospectif des événements mictionnels complétés par la patiente. Il doit y figurer l'heure des mictions, le volume, l'intensité du besoin de miction, existence d'épisodes d'urgenteries ou de fuites en précisant les facteurs déclenchants.

Il permet de différencier une pollakiurie (augmentation des fréquences des mictions) d'une polyurie (augmentation de la diurèse journalière), quelle qu'en soit l'origine (syndrome de polyuro-polydipsie, potomanie)

Figure n° 4 : Exemple de calendrier mictionnel objective une pollakiurie (augmentation du nombre de mictions dans la journée) avec nycturie (nombre élevé de réveils nocturnes par l'envie d'uriner)

Heure	Volume mictionnel	Besoin concomitant	Évènement (fuite, urgenterie)
19 : 20	40 ml	++	
21 : 15	100 ml	+	
00 : 30	60 ml	+	
02 : 10	80 ml	+	
03 : 20	70 ml	+	
07 : 00	150 ml	++	
07 : 45	50 ml	++	
09 : 30	60 ml	+	
11 : 30	80 ml	+++	
13 : 50	80 ml	++	Fuite urinaire sur urgenterie
15 : 00	110 ml	++	

3. EXAMEN PHYSIQUE

Il doit être toujours précédé par un examen des urines à la bandelette urinaire afin d'éliminer une éventuelle infection urinaire.

L'examen se déroule à vessie pleine puis vide, en position gynécologique et au besoin en position debout.

On cherche une fuite urinaire à l'effort de poussée ou de toux.

En cas de fuites urinaires à l'effort, la manœuvre d'Ulmsten ou TVT test est effectuée : on place les deux mors de la pince languette sous le tiers moyen de l'urètre pour reproduire l'effet des bandelettes sous urétrales et on redemande à la patiente de pousser ou tousser.

B. EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour poser le diagnostic du type d'incontinence urinaire.

Cependant, des examens peuvent être prescrits en fonction du contexte :

1. UN EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)

Il est prescrit dès qu'une infection est suspectée ou devant des symptômes d'incontinence récents.

2. UNE URÉTROCYSTOGRAPHIE MICTIONNELLE OU UN UROSCANNER

Ils sont prescrits en cas de suspicion de fistule urinaire (vésico-vaginale, urétero-vaginale ou urétéro-vaginale) qui fait partie des diagnostics différentiels de l'incontinence urinaire.

3. UNE ÉCHOGRAPHIE PELVIENNE ET VÉSICALE

Elle est demandée uniquement devant une IUU ou une IUM d'apparition récente, afin d'éliminer une pathologie tumorale sous-jacente.

4. UN BILAN URODYNAMIQUE

Il n'est prescrit qu'en cas d'échec d'une première ligne de traitement ou quand un traitement chirurgical est envisagé.

5. UNE CYSTOSCOPIE

Elle est prescrite en cas de suspicion de tumeur de vessie (par exemple dans un contexte de tabagisme important).

C. TRAITEMENT

1. RÉÉDUCATION PÉRINÉALE

Elle est différente en fonction du type d'incontinence urinaire :

- En cas d'IUU (HAV) : la rééducation comprendra des thérapies cognitivo-comportementales, une électrostimulation périnéale et des exercices de contraction volontaire des muscles du plancher pelvien.
- En cas d'IUE : ce sont des exercices de contraction volontaire des muscles du plancher pelvien, l'électrostimulation et le biofeedback.

2. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

- **Thérapies hormonales** : seuls les traitements œstrogéniques locaux (ovules et/ou crème) ont montré une efficacité sur les symptômes d'HAV chez la femme ménopausée. Ils ne sont pas efficaces pour l'IUE.
- **Anticholinergiques** : ils peuvent être prescrits en première intention pour une IUU. Ils inhibent la contraction détroisurienne (anti muscariniques) et agissent également en modulant la sensibilité vésicale. Leur efficacité est indépendante de l'existence ou non d'une hyper activité détruso-rienne à la cystomanométrie. Ils sont prescrits pour une durée initiale de six semaines. Leurs effets secondaires doivent être expliqués : constipation, bouche sèche, troubles cognitifs. Ils sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé.

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Bandelette sous-urétrale : les bandelettes sous-urétrales sont le traitement chirurgical de première intention de l'IUE de la femme, après échec de la rééducation périnéale et du traitement médical.

Le mécanisme d'action est de créer un soutien, un léger obstacle sous l'urètre. Ainsi, lors des efforts, l'urètre, s'il est bien mobile, viendra se plier, s'écraser contre la bandelette.

En cas d'IUM, ces bandelettes sous-urétrales ne diminuent les symptômes d'HAV que dans la moitié des cas.

VII. PRÉVENTION

- Prévenir les déchirures périnéales lors de l'accouchement.
- Interdiction des expressions abdominales lors de l'accouchement.
- Recours systématique à la rééducation périnéale du post-partum surtout dans les situations à risque : macrosomie, accouchement instrumental, déchirure périnéale...

VIII. À RETENIR

- Le prolapsus génital est une hernie des organes pelviens à travers le vagin ; il peut concerner la vessie (cystocèle), l'utérus (hystéroptose ou hystéro-cèle), le cul-de-sac de Douglas (élytro-cèle) et le rectum (rectocèle).
- Il existe trois types d'incontinence urinaire chez la femme : l'incontinence urinaire d'effort, incontinence urinaire sur ur-genturies et incontinence urinaire mixte.
- Le prolapsus génital n'est traité que s'il est jugé gênant par la patiente.
- Deux classifications pour le prolapsus génital : la classification de Baden et Walker et la classification POPQ
- En cas de prolapsus stade 1 ou 2, une rééducation périnéale doit être proposée.
- Pour les stades 3 et 4 et en cas d'échec de la rééducation pour le stade 2, une chirurgie du prolapsus peut être proposée.
- La promontofixation par coelioscopie est l'intervention de référence
- Devant toute suspicion d'incontinence urinaire, il faut éliminer une infection urinaire.
- Un traitement pour incontinence n'est proposé qu'en cas de gêne exprimée par la femme.
- Le traitement de première intention de l'incontinence urinaire à l'effort est la rééducation périnéale.
- Le traitement de l'incontinence urinaire sur ur-genturies (hyperactivité vésicale) repose sur la rééducation périnéale, les anticholinergiques et les estrogènes locaux.
- La chirurgie est indiquée en cas d'échec de la rééducation périnéale pour l'incontinence urinaire d'effort avec mise en place d'une bandelette sous urétrale.

GROSSESSE MOLAIRE

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont des tumeurs placentaires relativement fréquentes en Tunisie [1/285 accouchements].

C'est une urgence gynécologique imposant l'évacuation utérine et pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la femme par le risque hémorragique et l'état de choc en cas d'avortement spontané.

Leur gravité proviendrait du fait qu'elles peuvent évoluer vers des maladies gestationnelles trophoblastiques persistantes [MGTP] avec un risque de cancérisation. C'est une tumeur bénigne potentiellement maligne, qui peut dégénérer en choriocarcinome d'où l'importance de la surveillance post molaire.

I- DÉFINITION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent plusieurs entités tumorales totalement distinctes :

- **Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles** (môle invasive, choriocarcinome, tumeur du site d'implantation).

- **La mole hydatiforme** complète ou partielle (môle embryonnée).

C'est une dégénérescence kystique des villosités chorales, caractérisée par un aspect hyperplasique et hydrique des villosités.

- **La môle invasive**: Lorsque la môle pénètre dans le myomètre, elle devient invasive.

- **Le choriocarcinome typique** : est une tumeur purement épithéliale comportant des éléments cyto et syncytiotrophoblastiques sans villosités chorales.

- **La tumeur du site d'implantation** : c'est une greffe tumorale chez la mère sans atteinte fœtale.

Ces tumeurs sécrètent toutes des β HCG, marqueur très fiable de l'évolution de ces lésions et de leur surveillance après traitement. La persistance ou l'élévation des BHCG sériques après évacuation complète d'une mole définit les maladies gestationnelles trophoblastiques persistantes : mole invasive ou choriocarcinome.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE

A-LA MÔLE HYDATIFORME COMPLÈTE :

1. FRÉQUENCE

Sa fréquence est très variable selon les régions : 1/1000 grossesses en moyenne avec des extrêmes allant de 1/1700 grossesses aux USA à 1/285 en Tunisie à 1/85 en Asie.

2. DES FACTEURS DE RISQUE :

- **l'ethnie** [fréquence élevée chez les femmes noires et asiatiques];

- **l'âge** : augmentation du risque chez les femmes de moins de 20 ans et plus de 40 ans; en effet au-delà de 40 ans une femme sur 5 donne une grossesse molaire.

- **La contraception par pilule**

- **GS A+**

- **Certains facteurs nutritionnels** : carence en B carotène;
rétinol.

- **Certains gènes d'histocompatibilité.**

- **Un antécédent de grossesse molaire** : augmente le risque de survenue d'une môle hydatiforme : RR 2,3 %.

- **Multiparité.**

B- LA MÔLE HYDATIFORME PARTIELLE :

Ou môle embryonnée, sa fréquence est de 1 môle embryonnée pour deux môles complètes.

Aucun facteur de risque particulier n'a été mis en évidence.

III - ANATOMOPATHOLOGIE.

A- LA MÔLE HYDATIFORME COMPLÈTE

Elle correspond à un placenta vésiculaire sans sac amniotique ni embryon. La lésion princeps est l'hyperplasie trophoblastique périe villositaire, elle porte sur le cyto et le syncytiotrophoblaste.

MACROSCOPIQUEMENT :

C'est une masse formée de multiples vésicules 2mm ==> 3 cm ressemblant à une grappe de raisin : aspect kystique absence totale de villosités normales.

MICROSCOPIQUEMENT : La villosité placentaire tertiaire normale à 2 mois en coupe transversale avec cyto et syncytiotrophoblaste, la villosité comporte un tissu mésenchymateux comportant des axes vasculaires

En cas de mole hydatiforme, on observe :

- L'hyperplasie diffuse du cyto et syncytiotrophoblaste périvillositaire; le syncytiotrophoblaste est vacuolisé.
- l'axe conjonctivo-vasculaire de la villosité est hydropique, œdémateux avec citernes et méandres allant jusqu'à la disparition de cet axe; il n'y a jamais d'envahissement ganglionnaire.

B- LA MÔLE PARTIELLE

La mole partielle, encore appelée mole embryonnée ou triploïdie : elle associe un placenta dont les villosités sont pour certaines normales et pour d'autres de type molaire. Le tout dans une cavité amniotique unique avec membrane, cordon ombilical et parfois embryon ou même un fœtus. Il n'y a pas de filiation mole invasive – choriocarcinome.

IV - CYTOGENETIQUE

A- LA MÔLE HYDATIFORME COMPLÈTE

La mole complète est d'origine paternelle exclusive. Dans 90 % des cas, il s'agit d'une diploïdie [caryotype 46XX].

Le mécanisme le plus fréquent est la fécondation d'un ovocyte sans son génome= 0 chromosome par un spermatozoïde haploïde [23 chrom] qui se duplique à la première mitose de l'œuf. La mère ne participe pas.

Dans 4 à 8 % des cas, le caryotype est de 46XY, issu de la fécondation d'un ovocyte sans génome par 2 spermatozoïdes [dispermie].

B- LA MÔLE PARTIELLE

99 % des môles partielles ont un caryotype triploïde [3 n] :

B. 69 XXX (++)

C. 69 XXY

Par digynie [non-expulsion d'un globule polaire à la première ou à la 2^{ème} division méiotique et fécondation par un Spz haploïde]. Ou dispermie : fécondation de l'ovule haploïde par 2 spermatozoïdes haploïdes.

L'embryon meurt en général avant 7 ou 8SA. Exceptionnellement, la grossesse peut se poursuivre et le fœtus présente un syndrome malformatif évocateur de triploïdie :

D. RCIU ;

E. Des anomalies de la face.

F. Une hypoplasie pulmonaire.

G. Une ambiguïté sexuelle.

H. Une syndactylie des 3^{ème} et 4^{ème} doigts.

V. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

Le plus souvent, la patiente consulte pour des signes fonctionnels.

1- SIGNES FONCTIONNELS

-Les métrorragies 90 %, le signe le plus constant au cours du T1, T2), faites de sang rouge noirâtre avec parfois un écoulement séreux contenant des vésicules, elles sont capricieuses ne s'améliorent pas au repos; ont tendance à se répéter; s'aggravent plus ou moins rapidement évoluant vers l'avortement.

-EXAGÉRATION DES SIGNES SYMPATHIQUES AVEC :

o Nausées.

o Vomissements gravidiques : 25 % résistants aux thérapeutiques usuelles

Certains signes sympathiques sont très excessifs et vont attirer l'attention.

-DOULEURS À TYPE DE COLIQUES EXPULSIVES.

2- SIGNES GÉNÉRAUX

- Anémie : Pâleur cutanéomuqueux,
- Parfois, palpitations, tachycardie (signes d'hyperthyroïdie).
- Une TG avec le trépid complet HTA, protéinurie, œdèmes avant 20SA.
- Amaigrissement du fait des vomissements.
- Subictère, sels et pigments biliaires dans les urines (signes hépatiques).
- Apprécier le retentissement hémodynamique des métrorragies.

3- EXAMEN PHYSIQUE

- Utérus est augmenté de volume plus que le voudrait l'âge présumé de la grossesse.
 - Le volume varie d'un jour à l'autre en fonction de l'extériorisation des saignements : utérus accordéon.
 - L'utérus est mou, et ne comporte aucun ballotement fœtal.
 - L'auscultation ultrasonique est négative.
 - Spéculum : saignement endo-utérin ; parfois expulsion par le col d'une vésicule molaire.
 - TV : le col est mou ; culs-de-sac latéraux on perçoit volontiers des kystes lutéiniques bilatéraux dans 50 % des cas.
- Hospitalisation en urgence abord veineux

4- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A. BILAN BIOLOGIQUE : GS RH NFS TCI

B. DOSAGE DES BHCG PLASMATIQUES

Les taux peuvent atteindre 1 à 10 puissances 5 UI/L. Il confirme le diagnostic et permet de suivi de base à la surveillance ultérieure. COURBES des BHCG plasmatiques un pic à 11 SA à 90.000UI/L puis les taux se stabilisent à 20000 jusqu'à la fin de la grossesse.

C. ÉCHOGRAPHIE OBSTÉTRICALE

Examen fondamental, voie abdominale ou vaginale, la cavité utérine est de grande dimension pour l'âge gestationnel, elle est remplie d'écho fin correspondant à des vésicules molaires, image en flocons de neige. On ne visualise aucun sac gestationnel. Les 2 ovaires présentent un aspect kystique bilatéral multiloculaire.

IV - BILAN PRE-THERAPEUTIQUE DE LA MOLE COMPLÈTE OU PARTIELLE

*** BILAN BIOLOGIQUE :**

- Dosage initial de β HCG.
- Un bilan de coagulation : NFS, TP, TCK et GS Rh.
- Un bilan thyroïdien : dosage des hormones thyroïdiennes, écho de la thyroïde, si anomalies cliniques.
- En cas de HTA associée : bilan rénal.

*** UN BILAN RADIOLOGIQUE :**

- Échographie abdominale ou endovaginale.
- Il n'y pas d'indication à réaliser un bilan d'extension lors du diagnostic de Môle Hydatiforme.

V. LE TRAITEMENT DE LA MOLE COMPLÈTE OU PARTIELLE

La découverte d'une grossesse molaire partielle ou complète impose l'évacuation utérine.

Il faut réaliser une aspiration utérine par un médecin entraîné sous contrôle échographique au bloc opératoire et de préférence sous anesthésie générale, sous perfusion de synto. Le traitement d'une HTA ou une dysthyroïdie associée sera entrepris préalablement.

La môle doit faire l'objet d'une étude histologique et si possible cytogénétique avec détermination de la ploïdie.

En cas de mole partielle, si biométrie fœtale >12 SA on réalise une ITG médicale aux prostaglandines.

Une Hystérectomie totale peut être proposée chez la femme > 40 ans ayant accompli son projet parental.

VI .LA SURVEILLANCE POST-MOLAIRE

Nécessité d'une surveillance y compris pour môle partielle. Cette surveillance doit se faire obligatoirement sous contracep-

tion et comportera :

A. CLINIQUE :

- o involution utérine;
- o disparition du saignement;
- o régression des kystes lutéiniques;
- o absence de nausées et vomissements.

B. ÉCHOGRAPHIE : pelvienne systématique dans les 15 jours qui suivent l'aspiration utérine pour contrôler la vacuité utérine et la disparition des kystes lutéiniques ovariens.

En cas d'image de rétention de plus de 17 mm, une 2^{ème} aspiration est indiquée (jamais une 3^{ème}).

C. DOSAGES DES BHCG SÉRIQUE/ tous les 7 jours et dont les résultats seront transmis sur un diagramme semi-logarithmique.

• ÉVOLUTION NORMALE :

Le délai de négativation est variable de 8 à 24 Semaines. La courbe est celle d'une décroissance régulière et exponentielle conduisant à la disparition de taux significatifs en moins de 12SA. La rémission complète se définit par 3 dosages hebdomadaires successifs négatifs.

Après constatation de la guérison, un dosage mensuel est utile pour une période habituellement fixée à 1 an en cas de môle complète et 6 mois en cas de môle partielle ou môle complète avec négativation rapide des BHCG en moins de 8 semaines.

• ÉVOLUTION ANORMALE :

Accompagnée ou non de métrorragies. Trois types d'évolution anormale des taux de β HCG sériques peuvent se rencontrer :

- réascension $\geq 10\%$ sur 3 dosages consécutifs à 1 Semaine d'intervalle
- stagnation (plateau) sur au moins 4 dosages consécutifs à 1 Semaine d'intervalle (variation $< 10\%$ des HCG)
- persistance des BHCG + pendant 24 semaines (~ 6 mois) après évacuation.

Ces modes d'évolution doivent faire évoquer une tumeur trophoblastique gestationnelle et imposent une prise en charge spécifique avec bilan d'extension et le recours à une chimiothérapie

Si absence de négativation dans les trois mois qui suivent l'aspiration doit faire évoquer le diagnostic de rétention molaire. Celle-ci sera affirmée par échographie et une 2^{ème} aspiration sera réalisée. Dans les autres cas, on parlera de MGTP (môle invasive, choricharcinôme).

VII. AVENIR OBSTÉTRICAL

Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles.

Lors d'une grossesse ultérieure après MH ou TTG, il est recommandé d'effectuer :

- une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhée ;
- un examen histologique du placenta après l'accouchement ;
- un dosage d'hCG totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue.

Si une grossesse survient pendant la période de surveillance, il n'y a pas de justification à une interruption médicale de grossesse.

CONCLUSION

Une meilleure compréhension des maladies trophoblastiques et de leur filiation a permis de proposer des protocoles thérapeutiques plus cohérents. L'aspiration simple sous échographie est le traitement standard des môles complètes ou partielles.

TUMEUR DE L'OVAIRE I

INTÉRÊT DU SUJET :

Les tumeurs de l'ovaire et notamment les kystes sont fréquemment retrouvés à l'origine des troubles gynécologiques chez la femme en période d'activité génitale. Ils peuvent être également de découverte fortuite ou à l'occasion de complications aux différents âges de la vie.

Le diagnostic clinique n'est pas toujours facile.

Les explorations paracliniques (échographie + ou - couplée au doppler, marqueurs tumoraux, scanner..) sont nécessaires pour localiser ces tumeurs, suivre leur évolution et apprécier le retentissement sur les organes de voisinage.

Les indications thérapeutiques sont fonction de la nature histologique du kyste et de l'âge de la femme.

INTRODUCTION :

La femme présente un risque de 5 à 7 % de tumeur ovarienne au cours de la vie. 90 % de ces tumeurs sont bénignes.

Deux types sont distingués : fonctionnels et organiques.

Les kystes organiques englobent les bénins, borderlines, et malins.

Les tumeurs de l'ovaire et notamment les kystes sont fréquemment retrouvés à l'origine des troubles gynécologiques chez la femme en période d'activité génitale.

Les explorations para cliniques sont **nécessaires** : Localiser, leur évolution, le retentissement sur les organes de voisinage.

Les **indications thérapeutiques** sont en fonction de la nature histologique du kyste et de l'âge de la femme.

I- DEFINITION

Les kystes ovariens sont macroscopiquement et histologiquement des néo cavités possédant un revêtement propre, développé aux dépens de l'ovaire, à contenu au moins partiellement, liquidien, et en principe bénins.

L'échographie permet d'en préciser les caractères

L'exérèse de toute tumeur organique de l'ovaire s'impose avec examen anatomopathologique de toute la pièce.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence exacte est difficile à déterminer. Les Kystes de l'ovaire opérés sont dans 75 % des cas organiques. 1 à 4 % des kystes supposés bénins se révèlent malins.

Les Kystes séreux et mucineux représentent 20 – 30 % des Kystes de l'ovaire, les Kystes dermoïdes 10 – 20 %.

III- ÉTUDE CLINIQUE

1- CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE : Sont variables.

La patiente peut consulter pour : une Aménorrhée ou spanioménorrhée, ménométrorragies, dysménorrhées primitives ou secondaires tardives, Douleurs pelviennes diffuses ou localisées souvent chroniques.

Mais il peut s'agir de signes beaucoup moins spécifiques :

***Des douleurs** : soit rythmées par les règles, soit le plus souvent sans périodicité définie, à type de gêne, d'endolorissement accentué par la station debout, les changements de position, les rapports, de topographie basse, pelvienne, hypogastrique, à irradiations variables ascendantes vers les lombes et descendante vers la fosse iliaque et vers la face antérieure et interne de la cuisse homolatérale. Ces irradiations sont rarement vives, mais significatives quand elles s'accompagnent de troubles de la miction, sans infection urinaire.

***Augmentation de volume de l'abdomen**, insidieuse (vêtement), parfois augmentation monstrueuse ·

Il peut être découvert lors d'un examen systématique gynécologique ou d'une échotomographie. La découverte est systématique dans 30 % des cas.

Le kyste ovarien peut être diagnostiqué au cours d'une complication (Hémorragie, torsion, fissuration, rupture, compression, infection).

2- EXAMEN PHYSIQUE

Il doit être fait, femme en position gynécologique, avec vessie et rectum vides. Il est facile si femme maigre, plus difficile par ailleurs. Il dépend du siège du kyste.

A. INTERROGATOIRE : on doit chercher :

- âge, DDR,
- ATCDs personnels (contraception, cancer du sein, traitement substitutif ou inducteur)
- ATCDs familiaux (cancer du sein, colique, ovarien)

B. EXAMEN CLINIQUE : On doit le faire dans des Conditions adéquates.

- **Examen Spéculum** : peut montrer une déviation du col. Il apprécie la trophicité des organes génitaux externes, métrorragies, aspect de glaire.
- **Toucher vaginal** : peut objectiver :
 - Col et corps refoulés dans le cul du sac vaginal latéral opposé.
 - Masse Latéro Utérine arrondie indolore, rénitente, mobile séparée de l'utérus par un sillon.

IV- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1- L'ÉCHOGRAPHIE EST L'EXAMEN ESSENTIEL :

Elle permet d'affirmer l'origine ovarienne de la Tumeur, d'apprécier la Structure de la Tumeur liquidienne, mixte ou solide, de préciser les limites de la Tumeur et ses rapports.

Elle permet de préciser les **Critères morphologiques** : taille, forme, aspect du contenu, présence des cloisons ou septa intra kystiques, présence aspect et épaisseur des parois (valeur seuil 3mm), caractère uni- ou bilatéral. Et de recherche des **signes associés** : épanchement péritonéal, ascite...

Elle permet ainsi d'évaluer les Critères d'organicité : Une ou plusieurs végétations intra kystiques, un diamètre > 6 cm quel que soit son aspect, une composante solide, multiloculaire, paroi épaisse, associées isolément ou non à une ascite qui évoque la Malignité ++

Elle peut apprécier les Critères de bénignité : kyste liquidien, uniloculaire, sans végétations, <10 cm en période d'activité sexuelle et <6 cm à la ménopause.

Ainsi que les Critères de malignité : végétations, parois épaisses et irrégulières, zones vasculaires dans les parois ou les cloisons, présence de cloisons, aspect solido-kystique.

Certains ont établi une corrélation entre l'aspect échographique et la nature histologique du kyste :

- *Le kyste séreux étant strictement anéchogène, uniloculaire à contours fins et nets.
- *Le kyste mucoïde à contours nets, souvent multiloculaire à contenu légèrement hyperéchogène.
- *Le kyste dermoïde contenant des zones hyperéchogènes (bourgeons dentaires) avec cône d'ombre postérieur.

L'échographie étudie aussi l'état de l'annexe opposée, de l'utérus.

Doppler : Elle améliore les performances de l'échographie : discrimination entre bénignité et malignité. En faveur de la malignité : vascularisation centrale + Index de Résistance bas d'autant + : association à des signes d'organicité (Échographie).

2- LA RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN SANS PRÉPARATION :

Elle peut montrer des calcifications osseuses en cas de kyste dermoïde.

3- LES MARQUEURS TUMORAUX:

CA₁₂₅ : marqueur électif des Tumeurs malignes du revêtement de l'ovaire.

Autres marqueurs : CA₁₉₋₉, ACE, α Fœto protéine, βHCG.

4- AUTRES EXAMENS :

- * Ponction du douglas (frottis cervical)
- * L'hystérosalpingographie : n'a que peu d'intérêt dans les kystes ovariens. Elle est surtout demandée en cas de métrorragies associées. Elle ne montre que des images indirectes du kyste (cavité utérine refoulée, trompe refoulée, étirée). Elle recherche une lésion associée.
- * L'hystéroscopie : En cas de lésions associées en vue d'une biopsie dirigée.
- * L'urographie intraveineuse : n'a d'intérêt que dans les très gros kystes inclus dans le ligament large, recherchant un refoulement urétéral.
- * Coelioscopie : Elle est réalisée dans un but diagnostique et thérapeutique. Elle permet de préciser : La taille du kyste, son aspect, l'épaisseur de la paroi, sa fermeté sous le palpateur, l'existence d'adhérences ou d'épanchement, ou encore de végétations extrakystiques, la couleur du liquide quand la paroi est translucide. Elle permet éventuellement la ponction d'un kyste à paroi fine avec analyse cytologique du liquide. Elle précise enfin l'état de l'utérus et de l'annexe opposée.

Le diagnostic du kyste par la clinique et l'échographie est en règle, facile, mais l'impossibilité de préciser la nature histologique de celui-ci, oblige à obtenir un diagnostic histologique.

V- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Il est assuré par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse.

1- LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES COMMUNES : (développés aux dépens du revêtement ovarien)

- * **Kyste mucoïde** (ou cystadénome muqueux). C'est la variété la plus fréquente (60 %). Il contient une substance glaireuse, collante, épaisse et souvent transparente. La dégénérescence maligne est possible, mais rare. Sa fissuration peut être à l'origine de la maladie gélatineuse du péritoine.
- * **Kyste séreux** (ou cystadénome séreux) : 30 %. Il est souvent de petite taille, à contenu liquidien clair. La dégénérescence maligne est plus fréquente. Le plus souvent, il est exposé à des complications mécaniques.

Pour ces 2 types histologiques, il existe des formes à la limite de la malignité « border line » de pronostic incertain.

2. LES TUMEURS GERMINALES :

Elles sont représentées par le kyste dermoïde ou tératome mature (par opposition au tératome immature toujours malin).

C'est un kyste multiloculaire contenant un mélange de sébums de peau et de ses annexes (poils, cheveux). La paroi peut contenir un os, du cartilage ou des dents isolées ou insérées sur un fragment osseux. Ses complications sont toujours mécaniques. La dégénérescence maligne est exceptionnelle. Ces kystes sont parfois bilatéraux (10 % des cas), ils nécessitent le contrôle systématique de l'ovaire controlatéral.

CLASSIFICATION DE L'OMS 1973

- **Tumeurs du revêtement épithélial 80 %** (séreuse 48 %, mucineuses 36,5 %, endométrioïdes 8,2 %, à cellules claires 3 %, Brenner 2 %, mixtes épithéliales, carcinomes indifférenciés, non classés)
- **Tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels 5-10 %** (Sertoli-Leydig, fibrothécome)
- **Tumeurs des cellules germinales** (tératome, dysgerminome) **10-15 %**, Gonadoblastome
- Tumeurs à cellules lipidiques ou stéroïdiennes
- Tumeurs des tissus mous non spécifiques
- **Tumeurs non classées**
- **Tumeurs secondaires** (métastase)
- Lésions pseudotumorales

3- LES KYSTES FONCTIONNELS :

C'est une Transformation kystique transitoire de structures ovariennes du cycle normal : folliculaire, lutéinique, à partir de 3 cm. Les plus fréquentes 6 %.

- * **Kyste folliculaire** : uniloculaire, translucide, à paroi blanche ou bleuâtre, contenu clair ou citrin, pauci cellulaire, riche en œstradiol et pauvre en CA125. Il nécessite un contrôle échographique après les règles au cycle suivant (aspect transsonore et paroi fine et régulière entre 3 et 6 cm) identique au kyste séreux.
- * **Kyste lutéinique** : à partir d'un corps jaune. Image à contenu liquidien (parfois hémorragique) pouvant atteindre 5 à 8 cm avec une paroi épaisse très richement vasculaire. **En doppler** : couronne vasculaire donnant un intense signal coloré périphérique caractéristique.

VI- KYSTE OVARIEN ET GROSSESSE

Surtout au **1^{er} trimestre** dû le plus souvent au kyste lutéal constitué à partir du corps jaune.

Les kystes organiques peuvent provoquer : d'avortements, d'accouchement prématuré, de présentation dystocique ou d'obstacle prævia.

Un contrôle échographie est nécessaire ainsi qu'une intervention au moindre doute de malignité.

La coelioscopie avant 18SA ou par laparotomie au-delà de ce terme.

La grossesse ne semble pas augmenter la taille du kyste, mais augmente le risque de complications (torsion, rupture, compression)

VII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Fibrome sous-séreux pédiculé
- GEU
- Pyosalpinx
- Hydrosalpinx
- Rétention d'urine.
- Tm digestives (kyste de mésentère)+++

VIII- LES COMPLICATIONS :

1- LES COMPLICATIONS AIGUËS :

elles réalisent des tableaux d'urgence chirurgicale.

A. TORSION : La plus fréquente des complications (touche surtout les kystes lourds et mobile : dermoïdes).

Le tableau clinique : Douleur brutale, localisée, intense, accompagnée de nausée et vomissements. Avec Douleur et défense hypogastrique à l'examen physique. Le toucher vaginal est très douloureux objectivant une masse fixée. Ce tableau nécessite une Intervention en urgence afin d'éviter la nécrose ovarienne.

B. RUPTURE : Elle complique parfois la torsion.

Le tableau clinique est souvent un tableau d'irritation péritonéale : vomissement, fièvre, même état de choc. Si kyste hémorragique, le tableau est proche de la GEU.

Si kyste mucineux (ovarien ou appendiculaire) : maladie gélatineuse du péritoine ou pseudomyxome péritonéal (ascite gélatineuse libre ou pseudokystes).

Si kystes dermoïdes : péritonite chimique pouvant aboutir à une péritonite granulomateuse. Intervention en urgence

C. HÉMORRAGIE INTRA KYSTIQUE : À l'échographie : présence au sein d'une plage transsonore d'un réseau de fines cloisons échogènes réalisant un véritable maillage.

Lorsque l'hémorragie s'organise en caillots, ce réseau devient plus dense, se rétracte, entraînant la formation de plages hyperéchogènes.

D. L'INFECTION AIGUË : Elle est rare, donnant un tableau évoquant un pyosalpinx

2- LES COMPLICATIONS SUBAIGUËS :

Ce sont des formes atténuées des précédentes. Leur diagnostic bénéficie largement de la coelioscopie.

• **TORSION SUBAIGUË** : crises douloureuses spontanément résolutive et récidivantes. Les touchers pelviens trouvent une masse utérine sensible. La coelioscopie pose le diagnostic en objectivant le pédicule de la torsion.

• **FISSURATION** : même complication que la rupture. Elle est grave pour les kystes mucoïdes, en raison des risques de maladie gélatineuse du péritoine.

3- LES COMPLICATIONS CHRONIQUES

• **DÉGÉNÉRATION MALIGNE** principalement pour le borderline. Elle est la complication la plus grave. Le cancer de l'ovaire étant d'un très mauvais pronostic. Parfois la malignité est évidente (tumeurs bilatérales, fixées avec ascite et envahissement péritonéal à la laparotomie). Ailleurs il s'agit d'un stade plus précoce que l'échographie suspecte et qui est confirmé à l'histologie.

En fait : la réalité de cette dégénérescence des kystes bénins est incertaine, et peut être s'agirait-il plutôt de tumeurs malignes primitives, mais à forme kystique.

- **COMPRESSIONS DES ORGANES PELVIENS** : vessie, rectum, veines, uretères... Elle est due aux gros kystes ou à leur localisation particulière.

IX- TRAITEMENT :

La stratégie thérapeutique va dépendre de l'âge de la patiente, de désir de grossesse

L'impression et l'expérience du chirurgien gynécologue qui suggèrent un diagnostic histologique par l'aspect macroscopique des lésions qu'il observe. L'incertitude histologique risque d'aboutir à un sous- ou sur traitement dont les conséquences sont parfois dramatiques.

La qualité du geste chirurgical initial conditionne le pronostic ultérieur

1- PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement des kystes organiques de l'ovaire est simple et univoque : c'est **l'exérèse chirurgicale avec examen histologique de la pièce, qui est toujours indiquée.**

2- VOIE D'ABORD :

La **Coelioscopie** est la voie de prédilection. Il faut avertir la patiente sur possibilité de conversion en peropératoire aspect suspect ou difficulté technique.

3- TECHNIQUE OPÉRATOIRE

* **KIP +++** kystectomie intrapéritonéale (kyste intact ou après ponction) : technique de référence.

* **KTP** kystectomie trans pariétale : ramener à la paroi sous coelio l'annexe, faire la kystectomie en dehors du ventre.

Le prélèvement cytologique péritonéal **premier** doit toujours être fait.

Annexectomie : Non sauf nécrose de l'ovaire.

L'intervention débute toujours par l'exploration du pelvis et de l'abdomen

4- INDICATIONS

- Symptomatologie aiguë évoquant une complication.
- Après un délai d'abstention ou de blocage ovarien de 3 mois.
- Kyste d'allure organique à l'échographie.
- Augmentation du volume ou modifications morphologiques d'un kyste d'allure fonctionnelle

Chez la femme jeune, l'intervention sera conservatrice chaque fois que possible : kystectomie, laissant le reste de l'ovaire. Chez la femme ménopausée, on réalise le plus souvent une hystérectomie avec annexectomie bilatérale.

En cas de complication aiguë, l'intervention en urgence conduit souvent à une ovariectomie ou une annexectomie.

Dans tous les cas la pièce d'exérèse sera ouverte à la recherche de végétation, et confiée à l'anatomopathologiste. En cas de malignité le traitement associe de façon variable selon le stage : chirurgie d'exérèse, polychimiothérapie et/ou radiothérapie.

En cas de kyste dermoïde le contrôle de l'ovaire controlatéral est systématique soit par ovariectomie soit mieux par échographie peropératoire.

5- AUTRES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

* La prise en charge des kystes ovariens présumés fonctionnels est basée sur :

- traitement médical +++ : oestroprogestatifs, progestatifs normodosés, Danatrol
- Abstention
- Efficacité du traitement médical/abstention

* **La Ponction Echo-guidée ?** En cas de Kyste ovarien fonctionnel asymptomatique. Elle n'est pas plus efficace que l'abstention thérapeutique.

X- CONSÉQUENCES DE LA KYSTECTOMIE SUR LA FERTILITÉ

Le traitement chirurgical conservateur, quelle que soit la nature histologique du kyste n'entraîne pas d'altération de fertilité spontanée ultérieure. Par contre la réponse à la stimulation ovarienne semble diminuée.

CONCLUSION :

Devant une tumeur ovarienne : deux questions

- Est-ce un cancer ?
- Faut-il l'opérer ?

1^{ère} question : impossible de différencier bénignité et malignité avec une fiabilité de 100 %. Seul l'examen histologique le permet.

2^{ème} question : Oui sauf s'il est fonctionnel ou en cas de kyste endométriosique déjà ou non opéré chirurgicalement.

LE CANCER DE L'OVAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les circonstances de découverte d'un cancer de l'ovaire
2. Citer les types histologiques les plus fréquents du cancer de l'ovaire
3. Poser le diagnostic d'un cancer de l'ovaire sur des éléments anamnestiques, cliniques et paracliniques.
4. Planifier le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire pour établir le pronostic.
5. Expliquer les bases de la classification de FIGO du cancer de l'ovaire.
6. Etablir les grandes lignes de la stratégie thérapeutique devant un cancer de l'ovaire

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il reste la troisième cause de mortalité par cancer génital féminin. Dans 80% des cas, le cancer de l'ovaire est d'origine épithéliale (cystadénocarcinomes), de même origine embryologique que le péritoine, ce qui explique le mode d'extension de ces cancers. Les signes d'appel les plus fréquents sont l'augmentation du volume abdominal et la masse pelvienne. L'échographie est l'examen de choix pour approcher le diagnostic qui n'est affirmé que par les constatations opératoires. Le traitement est essentiellement chirurgical associé à la chimiothérapie.

1. DÉFINITION :

Les cancers de l'ovaire regroupent l'ensemble des tumeurs malignes de l'ovaire pouvant prendre naissance à partir des différents types cellulaires composant l'ovaire.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

2.1. FRÉQUENCE :

Il s'agit d'un cancer peu fréquent représentant 4 % des cancers féminins. Son incidence varie de 5 à 15/100 000 habitants (nombre de nouveau cas par an et par 1 000.000 habitant. Sa fréquence est plus élevée dans les pays industrialisés, en Tunisie l'incidence est de 3,1/100000 hab. (2003) Cette incidence est en augmentation, mais on ne peut affirmer si elle est réelle ou en rapport avec un diagnostic de plus en plus précoce.

2.2. AGE :

L'âge moyen est de 60 ans avec deux pics de fréquence entre 30-35 ans et 50-60 ans.

2.3. ÉTIOLOGIE :

Il n'existe pas de facteurs étiologiques connus à l'exception des facteurs génétiques. En effet, dans 5 à 10% des cas, il existe une mutation du gène BRCA1 et/ou BRCA2. Il s'agit dans ces cas là de cancers familiaux associant cancer de l'ovaire et cancer du sein ou de l'endomètre. Cependant, il existe des facteurs prédisposants qui permettent de déterminer une population à risque :

- La nulliparité et la pauciparité.
- L'âge avancé de la première grossesse.
- La puberté précoce.
- L'hypofertilité.
- La ménopause précoce.
- L'administration d'œstrogènes chez les femmes périménopausiques ou pendant la grossesse.
- L'amiante, le talc et l'irradiation.
- L'obésité.

Par contre, la contraception orale semble jouer un rôle protecteur.

3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Les cancers épithéliaux sont les plus fréquents.

3.1. MACROSCOPIE:

Les cancers de l'ovaire se présentent sous forme de masses arrondies de tailles variables, de surface irrégulière avec des végétations en surface. À la coupe on note de multiples zones kystiques et de nécroses avec des suffusions hémorragiques.

3.2. MICROSCOPIE :

Les cancers de l'ovaire se caractérisent par la complexité des classifications histologiques en rapport avec le nombre important de tumeurs susceptibles de se développer dans l'ovaire.

A. LES CARCINOMES :

La classification de l'OMS [Organisation mondiale de la santé (2003)] propose une classification unifiée, reposant sur les aspects morphologiques et distingue 3 grands groupes histologiques.

a. 1. Groupe des tumeurs épithéliales communes :

[Cystadénocarcinomes]

Ce groupe représente 80 à 87 % des tumeurs malignes de l'ovaire et regroupe 7 types histologiques différents :

- Les tumeurs séreuses :

Se sont les plus fréquentes [42 %], souvent bilatérales.

À l'histologique, il s'agit d'une prolifération tumorale maligne avec un aspect papillaire comportant des calcifications fines appelées psamomes.

- Les tumeurs mucineuses : [12 %], souvent volumineuses 15 à 30 cm rappelant l'aspect d'un carcinome d'origine digestive.

- Les tumeurs endométrioïde : 15 %) rappelant l'aspect d'un cancer de l'endomètre.

- Les tumeurs à cellules claires : rappelant les carcinomes du rein.

- Les tumeurs à cellules transitionnelles ou de Brenner : rappelant l'aspect d'un carcinome transitionnel.

- Les tumeurs indifférenciées.

- Les tumeurs épithéliales mixtes : associent un aspect séreux et mucineux ou séreux et endométrioïde.

Une forme particulière est représentée par les tumeurs « **Border line** » ou à « **Malignité atténuée** » qui sont peu fréquentes et se caractérisent par une prolifération tumorale maligne épithéliale qui n'infiltré pas le stroma ovarien. L'évolution de ces tumeurs est favorable avec des survies de 90 à 95 % à 5 ans tous stades confondus.

a.2. Groupe des tumeurs germinales :

Elles représentent 8 à 10 % des tumeurs de l'ovaire et touchent surtout la jeune femme de moins de 20 ans.

Ce groupe comporte 5 types histologiques :

-Les dysgerminomes ou séminomes

Ce sont des tumeurs rares touchant la femme âgée de 18 à 22 ans. Elles se développent à partir des cellules germinales primordiales.

Leur pronostic est excellent puisqu'il s'agit de tumeur très radiosensible et chimiosensible et des guérisons sont obtenues.

- Les carcinomes embryonnaires.

- Les choriocarcinomes d'origine syncytiotrophoblastiques : Ils secrètent de l'HCG. Ils sont de mauvais pronostic.

- Les tumeurs des sinus endodermiques : elles se caractérisent par un haut potentiel de malignité et la sécrétion d'alpha-fœtoprotéine (AFP); elles se développent à partir des cellules du sac vitellin.

-Les tératomes immatures : Ils se développent à partir des 3 couches embryonnaires endo. méso et ectodermiques, de malignité intermédiaire.

a.3. Groupe des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :

Il s'agit de tumeurs sécrétantes et se subdivisent en :

- **Formes féminisantes** : Dominées par les tumeurs de la granulosa qui se manifestent par des troubles endocrines et des métrorragies. Elles sont malignes dans 21 % des cas.

- **Formes mâles** : Elles sont très rares et regroupent les tumeurs à cellules de Leydig et de Sertoli.

B. LES SARCOMES : Ils sont très rares et touchent plus l'enfant que l'adulte, de mauvais pronostics.

C. LES MÉTASTASES OVARIENNES : Elles ne sont pas rares (6 à 10 %) et proviennent des cancers du sein, l'estomac (tumeur de Krukenberg), lymphomes....

3. EXTENSION :

Elle se fait par 4 voies :

3.1. CONTIGUÏTÉ :

Les cellules tumorales libérées à la surface de la tumeur vont être véhiculées par le liquide péritonéal pour se greffer, sur tous les viscères abdomino-pelviens et les coupes diaphragmatiques expliquant l'aspect de carcinose péritonéale.

3.2. LYMPHATIQUE RÉTRO- PÉRITONÉALE :

Les cancers de l'ovaire se drainent essentiellement dans les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques et accessoirement iliaques.

3.3. LYMPHATIQUE TRANSDIAPHRAGMATIQUE :

Elle est responsable de l'envahissement pleural.

3.4. HÉMATOGÈNE :

Cette voie est rare et la maladie reste longtemps confinée à la cavité péritonéale. Les viscères les plus touchés sont : foie, poumon, rein, peau...

4. ÉTUDE CLINIQUE :

Le cancer de l'ovaire est le plus souvent découvert à un stade avancé.

4.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Elles sont très variées et non spécifiques expliquant le retard au diagnostic d'autant plus qu'il s'agit d'un organe pelvien profond et mobile. De plus, ce cancer n'est pas accessible au dépistage et les moyens de prévention sont quasi-inexistants.

4,2 - HABITUELLEMENT :

Les patientes consultent pour des :

- Douleurs pelviennes vagues à type de pesanteurs témoignant d'adhérences aux organes de voisinage.
- L'augmentation du volume de l'abdomen d'apparition récente due à une ascite de grande abondance associée quelques fois à la perception d'une masse abdomino-pelvienne.
- Les troubles intestinaux ou urinaires en rapport avec des compressions digestives ou urinaires.

Ces signes fonctionnels témoignent surtout d'une maladie évoluée.

4.3. RAREMENT :

Il s'agit de métrorragies ou de troubles sexuels secondaires en rapport avec des tumeurs sécrétantes.

4.4. PARFOIS :

La tumeur est révélée par une complication (torsion, rupture ou infection) ou par des métastases pleuropulmonaires, ganglionnaires ou cutanées

4.5. ENFIN :

Le diagnostic de tumeur ovarienne peut être posé à l'occasion d'un examen clinique systématique ou lors d'un examen échographique.

5. EXAMEN CLINIQUE :

5.1. L'INTERROGATOIRE :

Va préciser les antécédents et le début de la symptomatologie.

5.2. L'EXAMEN PHYSIQUE :

L'examen gynécologique doit être fait sur malade préparée (vessie et rectum vides, bon éclairage).

A- AU SPÉCULUM :

Le col de l'utérus est normal, quelques fois dévié par la masse pelvienne. Le frottis cervico-vaginal est systématique et le plus souvent normal.

B- AUX TOUCHERS PELVIENS : (TV-TR) :

On perçoit une masse latéro-utérine, séparée de l'utérus par un sillon et la mobilisation de l'utérus n'est pas transmise à la masse qui bombe souvent dans le cul-de-sac de Douglas et dont le pôle supérieur est perçu par la main abdominale, mobile, irrégulière, et de consistance ferme. Ailleurs, le pelvis est bloqué par une volumineuse tumeur dure et fixée.

Chez la femme ménopausée et avant la puberté, tout ovaire palpable est pathologique et nécessite une exploration.

C - L'EXAMEN ABDOMINAL :

Il recherche :

- Une ascite dont il faudra évaluer l'abondance, ainsi que de multiples masses abdominales mobiles donnant le signe du glaçon.
- Une hépatomégalie dure, nodulaire suspecte, mais cette éventualité est rare.

5.3. L'EXAMEN GÉNÉRAL :

Il doit être complet à la recherche d'adénopathies (sus claviculaires, axillaires et inguinales) ou de nodules cutanés (ombilic). La palpation mammaire est systématique.

Enfin, on termine par un examen somatique complet (cœur, poumon, neurologique).

6. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

6.1. L'ECHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE. :

C'est l'examen clé et indispensable devant la découverte d'une masse pelvienne. Elle est réalisée le plus souvent par voie transpéritéale abdomino-pelvienne ou encore par voie vaginale.

Elle permet de rattacher la masse à l'ovaire et d'en préciser l'échogénicité. Typiquement il s'agit d'une masse hétérogène (liquide solide) comportant des végétations bourgeonnantes endo et exokystiques ainsi que des cloisons épaisses et irrégulières associée à une lame d'ascite rendant cette masse fortement suspecte de malignité.

L'échographie étudie par ailleurs, l'état de l'ovaire controlatéral, l'utérus, les aires ganglionnaires iliaques et lombo-aortiques ainsi que le foie.

6.2. LES MARQUEURS TUMORAUX:

Il s'agit de molécules circulantes sécrétées à des taux pathologiques par les tissus tumoraux :

En cas de tumeur épithéliale :

- CA 125 : sensibilité de 90 % dans les stades III et IV ; il peut être normal dans les cancers débutants +++
- CA 19-9 si tumeur mucineuse.

En cas de tumeur embryonnaire : Alpha-Fœto-protéine et HCG

Les marqueurs ont une grande valeur lors de la surveillance post-thérapeutique. Il est donc nécessaire d'avoir un taux de référence pré-thérapeutique.

L'échographie et les marqueurs tumoraux sont habituellement suffisants pour suspecter le diagnostic d'une tumeur ovarienne maligne, mais d'autres examens peuvent être demandés pour évaluer l'extension.

6.3. AUTRES EXAMENS :

A- RADIOGRAPHIE DES POUMONS : À la recherche d'un épanchement pleural liquidien ou de métastases pulmonaires.

B- L'UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE : À la recherche d'un retentissement sur le haut appareil urinaire ou d'un envahissement vésical.

C- CYSTOSCOPIE OU RECTOSCOPIE :

Elles sont indiquées pour l'exploration de la vessie et du rectum si on suspecte une extension vers ces organes.

D- LE SCANNER OU LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE :

Important pour le bilan d'extension. Il permet de visualiser des métastases péritonéales ainsi qu'une carcinose, des adénopathies suspectes, des métastases hépatiques, une extension digestive ou un retentissement rénal.

E- LA CYTOLOGIE PÉRITONÉALE :

Elle n'a de valeur que positive en montrant des cellules néoplasiques d'origine ovarienne.

F- LA CŒLIOSCOPIE :

Les indications sont très limitées, pour les masses pelviennes dont l'origine ovarienne est difficile à préciser. Cette coelioscopie doit être transformée en laparotomie devant toute suspicion de tumeur maligne.

6.4. BIOLOGIE :

Un bilan d'opérabilité est demandé pour une consultation pré anesthésique avant la laparotomie.

6.5. BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter :

- L'évaluation de l'état général, de l'état nutritionnel (poids, variation de poids, albuminémie, pré-albuminémie)
- Un bilan anesthésique (score ASA)
- Une TDM thoraco-abdomino pelvienne interprétée par un radiologue entraîné à la prise en charge des carcinomes et aux pathologies ovariennes.

L'IRM abdominale ou pelvienne, ainsi que la TEP TDM ne sont pas recommandées en routine.

- Un dosage du marqueur CA 125. L'ACE est proposé en cas de suspicion de forme mucineuse. Le rapport CA125/ACE doit être calculé et être \geq 25 (un rapport < 25 est en faveur d'un primitif digestif).

- Une consultation d'oncogériatrie chez les patientes âgées de plus de 75 ans.

7. L'EXPLORATION CHIRURGICALE (COELIOSCOPIE OU LAPAROTOMIE) :

Elle a trois objectifs primordiaux :

7.1. LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Elle permet de confirmer le cancer de l'ovaire par une étude histologique extemporanée de la pièce opératoire.

7.2. L'EXTENSION DE LA MALADIE :

Cette exploration chirurgicale permet d'établir un bilan d'extension : la classification n'est établie qu'en postopératoire, après avoir obtenu les résultats histologiques des prélèvements effectués.

Le prélèvement d'une ascite est obligatoire. En l'absence d'ascite, il faudra systématiquement réaliser une toilette péritonéale pour examen cytologique.

7.3. LE TRAITEMENT :

L'exérèse chirurgicale des lésions vise à emporter le maximum de tissu tumoral. L'objectif de l'intervention est la résection complète macroscopique des lésions. Le facteur pronostique principal est le volume du résidu tumoral après la première intervention.

En pratique, si la tumeur et son extension sont considérées comme résécable, on commence par un examen extemporané de la tumeur ovarienne pour confirmer le diagnostic de malignité, puis un traitement chirurgical complet sera réalisé. Si la tumeur est considérée non résécable, une coelioscopie permettra de confirmer la malignité sur une biopsie de la tumeur, et permettra une classification per-opératoire de la tumeur grâce à de multiples biopsies (péritonéales, épiploïques ...)

8. CLASSIFICATION (FIGO 2014) :

(F.I.G.O : Fédération internationale de Gynécologie Obstétrique).

Elle repose sur les constatations de l'exploration chirurgicale et des données de l'histologie.

On distingue 4 stades :

Stades précoces

Stade I : Tumeur limitée aux ovaires :

- **Stade IA** : Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
- **Stade IB** : Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
- **Stade IC** : Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)

- Stade IC1 : Rupture chirurgicale

- Stade IC2 : Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe

- Stade IC3 : Cellules tumorales dans le lavage péritonéal

Stade II : Atteinte d'un ou deux ovaires avec extension pelvienne :

- **Stade IIA** : Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)

Stades avancés :

- **Stade IIB** : Extension aux autres organes pelviens

Stade III : Atteinte de l'abdomen ou des ganglions

- **Stade IIIA** : Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique

- Stade IIIA1 : Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i < 10 mm ; IIIA1ii > 10 mm)

- Stade IIIA2 : Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire

- **Stade IIIB** : Atteinte abdominale < 2 cm +/- ganglionnaire

- **Stade IIIC** : Atteinte abdominale > 2 cm +/- ganglionnaire

Stade IV : Extension à distance :

- **Stade IVA** : Épanchement pleural avec une cytologie positive

- **Stade IVB** : Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

9. FORMES CLINIQUES :

9.1. FORMES SELON L'ÂGE :

A. CANCER DE LA JEUNE FILLE :

La symptomatologie clinique est dominée par une augmentation du volume abdominal, des douleurs pelviennes ou des signes de compression urinaire ou digestive.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs germinales type séminomes ou carcinomes embryonnaires. Les dosages des marqueurs (BHCG et AFP) sont systématiques.

Le traitement doit être conservateur chaque fois que possible.

B. LA FORME DE LA FEMME MÉNOPAUSÉE :

Le tableau clinique n'offre aucune particularité cependant toute masse ovarienne, quel que soit son aspect échographique et sa taille est suspecte de malignité jusqu'à preuve du contraire et la laparotomie est indispensable. Le traitement est radical.

9.2. FORMES ASSOCIÉES À LA GROSSESSE :

Le cancer de l'ovaire est souvent découvert l'occasion d'une complication (torsion de l'ovaire opérée en urgence.) L'examen histologique confirme la malignité. Il s'agit le plus souvent de stade limite (stade I).

La conduite du traitement est controversée et se pose le problème du sacrifice ou non de la grossesse. La décision dépendra du stade de la maladie, l'âge de la grossesse et le caractère précieux ou pas de cette grossesse.

10. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Il se discute avec les autres tumeurs ovariennes et les tumeurs extraovariennes.

10.1. LES TUMEURS OVARIENNES :

A. LE KYSTE FONCTIONNEL :

Il s'agit de tumeur kystique à contenu liquidien à l'échographie dont la taille est de 3 à 5 cm de diamètre et à paroi fine sans végétation. Elle survient chez des femmes non ménopausées.

Un traitement par oestroprogestatif pour mettre au repos les ovaires pendant 2-3 mois doit être entrepris avec un contrôle échographique.

En cas de persistance, l'exérèse de ce kyste est indispensable (coelioscopie ou laparotomie).

B. LES TUMEURS BÉNIGNES DE L'OVAIRE :

La symptomatologie se résume le plus souvent à une douleur pelvienne avec découverte d'une masse pelvienne à l'examen physique ayant des caractères échographiques rassurants. La chirurgie est indispensable et l'histologie confirme la bénignité.

10.2. LES TUMEURS EXTRA OVARIENNES

Il faut éliminer :

- Un fibrome utérin sous-séreux.
- Une tumeur digestive prolapsée dans le cul-de-sac de Douglas.

- Un kyste du mésentère
- Une ascite d'origine rénale, cardiaque, hépatique ou péritonéale (tuberculose péritonéale).

L'échographie et les explorations digestives aident souvent à l'orientation du diagnostic.

11. LE TRAITEMENT :

Il est essentiellement chirurgical visant à réaliser une exérèse tumorale la plus complète possible, associée à une chimiothérapie adjuvante, la radiothérapie garde des indications très limitées.

11.1. MÉTHODES :

A. LA CHIRURGIE :

Elle est toujours menée par voie médiane sous-ombilicale, agrandie si nécessaire en sus ombilicale.

a.1. L'annexectomie :

C'est le geste minimal à réaliser et peut constituer exceptionnellement le traitement complet d'une tumeur ovarienne maligne unilatérale sans rupture capsulaire ni végétation à la surface sans ascite et à condition que le lavage péritonéal, la pièce d'omentectomie et la biopsie de l'ovaire contralatéral soient indemnes d'envahissement tumoral à l'histologie.

La surveillance régulière est indispensable. Ce type de traitement est proposé à des femmes jeunes désireuses de grossesse.

a.2. La chirurgie radicale :

C'est le geste de référence et comporte au minimum une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une appendicectomie et l'ablation du grand épiploon ou omentectomie devant la fréquence des métastases microscopiques (30 %).

a.3. La chirurgie de réduction tumorale :

Lorsque l'extension de la tumeur dépasse les organes génitaux, l'exérèse tumorale la plus complète possible doit être réalisée même s'il existe une dissémination intra-abdominale inaccessible à une chirurgie radicale.

Le chirurgien devra laisser un résidu tumoral minimal, ce qui conditionne le pronostic.

a.4. Les exérèses élargies :

Elles sont rarement proposées, il s'agit de résection rectale, vésicale ou péritonéale quand la maladie est localement avancée dans le pelvis.

a.5. Les curages ganglionnaires :

Ils sont de plus en plus indiqués et s'intègrent d'une part dans le cadre des exérèses maximales et d'autre part pour éviter de sous-estimer le stade de la maladie notamment quand il s'agit de formes limitées.

Ces curages s'adressent aux chaînes iliaques et lombo-aortiques.

a.6. La chirurgie de « second look » ou réintervention de deuxième regard :

C'est une laparotomie systématique après le traitement

chirurgical initial et la chimiothérapie postopératoire. Elle vise à vérifier l'effet de la chimiothérapie sur les éventuels résidus tumoraux et de permettre de compléter une chirurgie d'exérèse qui n'a pu être complète lors de la première laparotomie.

Ailleurs, de multiples prélèvements doivent être réalisés ainsi qu'un lavage péritonéal.

Enfin un curage ganglionnaire peut être réalisé.

B. LA CHIMIOTHÉRAPIE :

C'est le deuxième volet important du traitement des cancers de l'ovaire.

Cette chimiothérapie associe au minimum deux produits comportant obligatoirement des sels de platine.

Les autres drogues sont le Cyclophosphamide, l'Adriamycine et enfin le Taxol qui est un produit d'introduction récente dont les résultats thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Cette poly chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse et débutée très tôt après la chirurgie, à raison de 6 cures, une cure toutes les trois, quatre semaines.

La toxicité est hématologique, rénale auditive et cardiaque.

La chimiothérapie par voie intra péritonéale n'a pas fait la preuve de son efficacité et reste réservée aux récidives.

C. LA RADIOTHÉRAPIE :

Elle fut le traitement adjuvant de la chirurgie avant l'avènement de la chimiothérapie et garde actuellement peu de place du fait des difficultés techniques pour irradier la totalité de la cavité abdomino-pelvienne. En effet, les doses maximales tolérées sur l'abdomen sont à 20 Gray et sur le pelvis à 45 Gray et le tube digestif est exposé aux complications radiques.

D. LES AUTRES TRAITEMENTS :

L'hormonothérapie et l'immunothérapie n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité.

11.2. LES INDICATIONS :

Elles dépendent du stade de la maladie, du type histologique et du grade de différenciation.

1. PRISE EN CHARGE DES STADES AVANCÉS : STADE IIB, III ET IV DE FIGO 2014 :

Une coelioscopie visant à obtenir un bilan d'extension péritonéale et un diagnostic histologique est recommandée si le bilan pré-opératoire ne contre-indique pas une chirurgie initiale.

Le compte rendu opératoire de la coelioscopie doit donner une description analytique de la carcinose.

La coelioscopie doit être réalisée par une équipe entraînée à la pathologie ovarienne, de préférence celle qui réalisera secondairement la laparotomie.

La coelioscopie n'est réalisée que si les examens initiaux n'ont pas montré de contre-indication à une chirurgie première.

Le prélèvement doit être suffisant pour permettre un diagnostic histologique et une analyse moléculaire tumorale.

Le CR histologique doit comporter l'indication du type his-

tologique et du grade en utilisant la classification de Malpica pour les carcinomes séreux (haut/bas grade) et la distinction expansif/infiltratif pour les mucineux.

- Les points bloquants pour une chirurgie initiale sont les suivants :

- carcinose diffuse atteignant la séreuse iléale et/ou le mésentère, nécessitant une résection étendue

- infiltration importante et profonde de la racine du mésentère

- résection complète obtenue au prix d'une colectomie totale et/ou d'une gastrectomie

- infiltration profonde du pédicule hépatique

L'orientation vers une intervention chirurgicale première ou une chimiothérapie néo adjuvante doit être prise au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) réunissant les professionnels suivants : chirurgien, pathologiste, radiologue, et oncologue médical entraînés à la pathologie ovarienne.

- En cas de chirurgie première

- L'intervention doit être effectuée chez une patiente informée de l'objectif de l'intervention, des gestes probablement nécessaires, des risques habituels et du circuit patient.

- L'objectif de l'intervention est la résection complète macroscopique des lésions.

- Le compte rendu opératoire doit donner une description analytique de la carcinose en début d'intervention avec calcul d'un score d'extension péritonéale. Il est également nécessaire de faire une description analytique des lésions résiduelles le cas échéant.

- L'intervention doit comporter au minimum une exploration complète de l'abdomen et du pelvis, une hystérectomie totale non conservatrice, une omentectomie totale infra-gastrique, une appendicectomie, des curages pelviens et aortico-caves en cas de résection péritonéale complète.

- Les autres gestes comme les résections péritonéales ou digestives seront effectués de façon adaptée à l'extension de la maladie.

- L'intervention doit être précédée d'une évaluation nutritionnelle, d'une correction d'une dénutrition et d'une nutrition entérale pré opératoire systématique.

- L'anesthésie doit être effectuée par un professionnel entraîné à la chirurgie des carcinomes. La patiente doit pouvoir bénéficier d'un passage systématique en réanimation chirurgicale ou soins intensifs chirurgicaux.

- En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

- La chimiothérapie néo-adjuvante peut être préférée chez les patientes présentant une contre-indication médicale à une chirurgie de première intention, si l'extension de la carcinose ne permet pas d'envisager raisonnablement une résection complète (nécessité de l'avis d'une équipe entraînée) ou en cas de localisation extra-péritonéale (épanchement pleural carcinomateux par exemple).

- Le standard est de réaliser 3 ou 4 cycles de chimiothérapie associant du carboplatine et du paclitaxel tous les 21 jours.

Il est recommandé d'organiser dès le début de la chimiothérapie, le bilan clinique et radiologique effectué au décours immédiat du 3ème cycle ainsi que d'organiser la chirurgie d'intervalle (consultation, bloc opératoire, etc...) après le 3ème cycle ou après un cycle complémentaire d'attente.

- La chirurgie d'intervalle est effectuée et organisée de la même façon que la chirurgie initiale.

- Une RCP doit valider la faisabilité et l'indication de l'intervention. Il est recommandé d'effectuer une coelioscopie en début d'intervention afin de vérifier la faisabilité d'une intervention complète.

- Pour les patientes réalisant plus de 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, il sera nécessaire d'effectuer au moins 2 cycles de chimiothérapie après l'intervention.

2. PRISE EN CHARGE DES STADES PRECOSES (STADES IA À IIA DE FIGO 2014)

Il est recommandé que les masses annexielles suspectes ou les tumeurs ovariennes apparemment de stades précoces soient préférentiellement prises en charge par des équipes entraînées à cette pathologie.

- L'IRM pelvienne est utile pour la caractérisation pré-opératoire de la masse annexielle.

- Chez les femmes jeunes désirant préserver leur fertilité, ayant à priori un stade précoce, une consultation d'onco-fertilité est indispensable. Cette discussion devra être ajoutée aux autres discussions menées pendant la RCP.

Le traitement chirurgical standard doit comprendre une cytotologie péritonéale, l'exérèse des 2 annexes, une hystérectomie, une omentectomie au minimum infra colique, une appendicectomie, des curages pelviens et aortico-caves, ainsi que des biopsies péritonéales multiples effectuées dans chaque quadrant de l'abdomen.

Les patientes jeunes, désirant préserver leur potentiel de fertilité peuvent bénéficier d'un traitement conservateur.

L'intervention doit comporter l'exérèse de l'annexe atteinte (stades IA), et tous les gestes de stadification (en revanche la biopsie systématique de l'ovaire préservé n'est pas recommandée).

Les principales indications sont :

- forme séreuse de bas grade, au stade IA ou IC1. Les curages ne sont pas indiqués en cas de stade IA.
- forme endométrioïdes de grade 1 ou 2, stades IA ou IC1 (un curetage endométrial doit être associé)
- forme mucineuse de stade IA, IB, IC1. Les curages ne sont pas indiqués en cas de variété expansive au stade IA.

Inversement, les tumeurs de grade 3, les cancers à cellules claires et les stades IB, IC2 et IC3 sont des contre-indications.

Cette intervention peut être effectuée par laparotomie ou par coelioscopie, à condition que l'opérateur soit entraîné et que la voie d'abord n'influe pas sur le résultat de l'intervention.

Le compte rendu opératoire doit faire une description ana-

lytique des lésions. Indication de chimiothérapie selon l'avis des oncologues :

- 3 à 6 cycles de carboplatine taxol (plutôt 6 dans les séreux de haut grade).
- Indication formelle dans les séreux de haut grade.
- A discuter au cas par cas en RCP dans les autres cas.

11.3. LES RÉSULTATS –PRONOSTIC :

Le pronostic reste réservé puisque 70 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués au stade III et IV avec une survie à 10-15 %.

Stade I : 60 à 65 % de survie à 5 ans

Stade II : 30 à 35 % de survie à 5 ans

Stade III : 10 à 15 % de survie à 5 ans

Stade IV : 0 %

11.4. SURVEILLANCE :

Elle doit être rigoureuse et régulière trimestrielle les 3 premières années puis semestrielle pendant deux ans et annuelle après 5 ans.

Surveillance après traitement :

Au cours de la première année un examen clinique avec dosage des marqueurs adaptés (CA 125) doit être effectué tous les 3 mois. Il est judicieux d'alterner les consultations avec l'oncologue et le chirurgien/gynécologue référents. Il n'y a pas d'indication à effectuer une imagerie systématique sauf en cas de lésion résiduelle.

11.5. CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

Les patientes doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique dès la prise en charge initiale, en dehors d'une histologie mucineuse ou non-épithéliale, quel que soit l'âge de révélation du diagnostic.

L'information relative à une recherche de mutation constitutionnelle est délivrée avec proposition de cette recherche et signature d'un consentement éclairé ad hoc. Dans une première étape, le résultat de la recherche de mutation sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 doit intervenir dans les 5 à 6 mois suivant le diagnostic.

12. CONCLUSION :

Les cancers de l'ovaire sont rares, mais graves.

Le diagnostic est le plus souvent tardif avec 70 % de formes évoluées au stade III et IV de la maladie.

La chirurgie est la clé du diagnostic et l'essentiel du traitement associé à la chimiothérapie.

Le pronostic reste réservé et ne peut être amélioré que par un diagnostic précoce.

ÉVALUATION FORMATIVE

1- Devant la découverte d'une masse pelvienne latéro-utérine chez une femme de 40 ans, quel examen demander en priorité ?

- a- DIV b- Coelioscopie c- Lavement baryté
d- Endoscopie e- Échographie pelvienne

2 - Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué dans 70 % des cas aux stades :

- a- Ic b- IIb c- III et IV d- IV e- IIc

3- Les tumeurs germinales de l'ovaire sont fréquentes chez la femme

- a- ménopausée : b- En activité génitale de 40 ans c- Adolescente
d- Âgée de plus de 70 ans e- Âgée de 50- 60 ans

4/- Parmi les tumeurs suivantes, quel est le type histologique le plus fréquent ?

- a- Le carcinome à cellules claires. b- Les tératomes c- Les séminomes
d- La tumeur de la granulosa e- Le carcinome séreux

5/- Le CA-125 est un marqueur tumoral de quel type histologique :

- a- Le choriocarcinome b- Le carcinome embryonnaire c- Les tumeurs épithéliales communes.
d- La tumeur de Sertoli e- La tumeur de la granulosa

6/- Quelles sont les drogues les plus couramment utilisées au cours de la chimiothérapie des tumeurs malignes de l'ovaire ?

- a- Vincristine b- Bléomycine c- Adriamycine d- Cisplatine e- Mitomycine C.

7- Une patiente de 40 ans est soumise à une laparotomie pour tumeur pelvienne qui s'avère être une tumeur ovarienne bilatérale envahissant l'utérus sans ascite ni autres granulations tumorales.
L'histologie conclut à un carcinome séreux bilatéral de l'ovaire.

A - Cette tumeur ovarienne est classée :

- a- Stade Ia b- Stade IV c- Stade IIa d- Stade IIc e- Stade IIb

B- Le geste chirurgical à réaliser est :

- a- Radical b- Conservateur c- Chirurgie élargie au rectum
d- Annexectomie bilatérale e- Chirurgie de réduction

C - Quel traitement adjuvant doit-on proposer ?

- a- Chimiothérapie isolée b- Radiothérapie pelvienne isolée c- Chimiothérapie et hormonothérapie
d- Radiothérapie abdomino-pelvienne e- Aucun traitement

2 - c	4 - e	6 - d et c	7 - A c
1 - e	3 - c	5 - c	B a
Réponses :			
C a			

ANATOMIE PATHOLOGIE DE L'OVAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire les aspects macroscopiques et histologiques d'une dysgénésie gonadique.
- 2- Identifier les différents types de kystes fonctionnels
- 3- Identifier les critères anatomopathologiques et les caractères évolutifs des tumeurs épithéliales bénignes, borderline et malignes.
- 4- Identifier les tumeurs germinales ovariennes
- 5- Identifier les différents types de tératome
- 6- Identifier les caractères morphologiques et évolutifs de la tumeur de la granulosa
- 7- Identifier les caractères morphologiques, biologiques et évolutifs des tumeurs stromales
- 8- Définir la tumeur de Krükenberg

Prérequis

- Cours d'histologie normale de l'appareil génital féminin : faculté de médecine de Tunis
- Cours d'anatomie pathologique générale : inflammation- faculté de médecine de Tunis.
- Cours d'anatomie pathologique générale : processus tumoral- faculté de médecine de Tunis.

Activités d'apprentissage

- Étude du document de base

1- LES MALFORMATIONS OVARIENNES

1-1 ANOMALIES DE NOMBRE ET DE POSITION :

Elles sont très rares. Il s'agit des lésions suivantes :

- Absence bilatérale des ovaires : exceptionnelle
- Absence d'un seul ovaire
- Ovaire surnuméraire : ovaire supplémentaire sans rapport avec aucun des 2 ovaires.
- Ovaire accessoire : îlot de tissu ovarien provenant d'un ovaire normal et rattaché à lui.
- Ovaire ectopique : lombo-sacré ou siégeant dans la région inguinale.

1-2 DYSGÉNÉSIES :

Les dysgénésies gonadiques s'observent chez des sujets présentant un morphotype féminin et une anomalie du caryotype avec ou sans présence de chromosome Y.

Macroscopiquement : les gonades sont de petite taille hy-

poplasiques en bandelettes, leur surface est lisse blanchâtre sans corps jaune ni trace d'ovulation.

Histologiquement : ces gonades présentent un aspect fibreux rappelant plus ou moins un cortex ovarien, mais toujours dépourvu de cellules germinales. Elles peuvent cependant renfermer des cellules de Leydig ou lutéiniques.

Sur le plan évolutif : ces gonades dysgénésiques, présentent un risque élevé de développer une tumeur germinale particulière : le gonadoblastome qui se transforme secondairement en une tumeur germinale plus agressive le plus souvent un dysgerminome et/ou un carcinome embryonnaire.

2- LES DYSTROPHIES OVARIENNES :

Il s'agit avant tout d'anomalies kystiques fonctionnelles de l'ovaire dont la plupart rétrocedent spontanément. Ces dystrophies sont dues à des perturbations du cycle ovarien ou à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Parmi ces dystrophies nous étudions :

2-1 LE KYSTE FOLLICULAIRE :

Également appelé kyste folliculinique. Il est fréquent. Il naît soit à partir d'un follicule ovarien non rompu soit d'un follicule rompu et rapidement refermé.

Macroscopiquement : Il mesure de 2 à 5 cm de diamètre, il est unique ou multiple et se situe en surface ou en profondeur dans le cortex ovarien. Son contenu est liquidien jaunâtre, rarement hémorragique.

Histologiquement : Il s'agit d'une formation kystique tapissée par quelques assises de cellules de la granulosa volontiers entourées d'une thèque interne bien développée.

2-2 LE KYSTE LUTÉINIQUE

Il est encore appelé corps jaune kystique ou kyste progestatif.

Macroscopiquement : Il est de petite taille (2 à 5 cm de diamètre), le plus souvent unique, contenant un liquide hémorragique.

Histologiquement : la cavité kystique est revêtue de cellules progestatives lutéinisées.

2-3 LE SYNDROME DE STEIN LEVENTHAL

C'est le syndrome des ovaires polykystiques caractérisé par la présence de nombreux kystes folliculaires de taille modérée sous un cortex dense fibroblastique.

Les deux ovaires sont plus volumineux que normalement. Leur surface est lisse, blanc nacré et bosselée.

3- LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES OVARIENNES :

Les tumeurs ovariennes sont importantes à connaître car elles sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital et la fécondité de la patiente.

Deux informations sont capitales pour l'analyse d'une tumeur ovarienne : l'âge de la patiente et le taux sérique des marqueurs tumoraux.

Tous les constituants de l'ovaire peuvent être à l'origine des tumeurs. La classification de l'OMS 2014 distingue 4 catégories:

- les tumeurs épithéliales
- les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels
- les tumeurs germinales
- les tumeurs secondaires

3-1 LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES COMMUNES :

Les tumeurs épithéliales communes représentent environ les 2/3 des tumeurs de l'ovaire. Elles peuvent être bénignes, malignes ou borderline. Les formes malignes représentent 85 % des cancers de l'ovaire.

Elles sont habituellement kystiques, mixtes kystiques et solides, plus rarement solides.

Les éléments macroscopiques et microscopiques qui plaident en faveur de la malignité sont:

- La présence de végétations papillaires extra-kystiques
- La présence de zones solides.
- La multistratification du revêtement épithélial dépassant les 3 couches
- La présence d'anomalies cytonucléaires et de mitoses
- L'invasion du stroma +++

Seule l'invasion du stroma constitue un critère formel de malignité.

Plusieurs types de tumeurs épithéliales sont décrits :

- séreux
- mucineux

- endométrioïde
- à cellules claires
- de Brenner
- séromucineux
- indifférencié (exclusif pour les carcinomes)

3-1-1 LES TUMEURS SÉREUSES :

Ce sont les tumeurs ovariennes les plus fréquentes (40%), composées essentiellement de cellules ciliées semblables aux cellules du revêtement tubaire.

Parmi ces tumeurs séreuses, 70% correspondent à des formes bénignes ; 10% sont des tumeurs borderline et 20% sont des formes malignes.

a- Les tumeurs séreuses bénignes :

Elles regroupent les cystadénomes et les adénofibromes.

Elles peuvent être kystiques (cystadénome), uni ou pluri loculaires, comportant des territoires solides. Le contenu des kystes est généralement clair, eau de roche.

Des petites zones végétantes peuvent être observées soit dans un kyste soit à la surface de l'ovaire.

Microscopiquement, elles sont constituées de cellules de type tubaire ciliées, assez régulières, sans atypies. Des papilles à axe fibreux ou œdémateux peuvent être observées. En présence d'un stroma fibreux proéminent, elles sont classées en adénofibrome.

b- Les tumeurs séreuses borderline (TSBL) :

Les TSBL désignent un groupe de tumeurs non infiltrantes intermédiaires entre les tumeurs séreuses bénignes et les carcinomes séreux de bas grade.

La classification de l'OMS 2014, utilise également le terme de tumeur séreuse proliférante atypique pour souligner leur excellent pronostic.

L'âge moyen est de 42ans (plus jeune que les carcinomes ovariens).

Près de 30% de ces tumeurs sont bilatérales. Elles sont découvertes à un stade I dans 70% des cas.

Macroscopiquement, il s'agit essentiellement de tumeurs kystiques présentant des excroissances papillaires et polypoïdes. Ces excroissances peuvent être intrakystiques ou exokystiques. Des territoires solides sont parfois identifiés et traduisent souvent l'existence d'une composante adénofibromateuse. La taille tumorale est variable et le diamètre varie de 5 à 20 cm. L'échantillonnage de la tumeur doit être minutieux à la recherche d'une zone d'infiltration.

Microscopiquement, la forme classique est caractérisée par une architecture papillaire. Les papilles sont arborescentes, à axe œdémateux ou plus ou moins fibreux. La bordure épithéliale est de type séreux, plus ou moins pluristratifiée et désorganisée. Mais cette prolifération épithéliale provoque la formation de houppes se détachant à la surface des papilles et flottant dans la lumière des kystes.

Par définition, il n'y a pas d'invasion du stroma.

Des calcosphérites sont présentes dans 50% des cas.

La TSBL avec microinvasion est définie par la présence de foyers d'infiltration quel que soit leur nombre mais chacun de ces foyers ne dépasse pas 5mm de grand axe. Ces foyers micro invasifs sont observés dans près de 10% des TSBL, leur présence ne modifie ni leur pronostic ni leur prise en charge.

Extensions extra ovariennes des TSBL

Malgré l'absence d'invasion stromale, les tumeurs séreuses borderline peuvent s'accompagner d'une extension au niveau du péritoine : ce sont les implants péritonéaux. Ces implants sont observés dans 20 à 40% des cas généralement avec des tumeurs ovariennes exophytiques (2/3 des cas alors que 5% seulement des tumeurs endokystiques s'accompagnent d'implants péritonéaux). Elles réalisent des granulations de taille variable sur le péritoine.

Ces implants sont subdivisés en deux catégories : implants non-invasifs (80%) et implants invasifs d'évolution plus péjorative.

c- Les carcinomes séreux :

Les carcinomes séreux sont subdivisés en deux groupes: le carcinome séreux de bas grade (CSBG) et le carcinome séreux de haut grade (CSHG) qui sont de loin les plus fréquents.

Il est actuellement admis que ces deux tumeurs présentent deux voies distinctes de carcinogenèse, avec des précurseurs, des anomalies moléculaires, une morphologie et un pronostic différents.

Les carcinomes séreux de bas grade (CSBG) :

Rares (5% des carcinomes séreux), sont observés en association avec des TSBL. Par ailleurs, ils peuvent apparaître dans les suites d'une TSBL qui peut récidiver sous la forme d'un CSBG.

Ils touchent les femmes plus jeunes que celles avec un carcinome séreux de haut grade (âge médian 43 ans).

Microscopiquement, les atypies cytonucléaires sont légères à modérées et l'activité mitotique est par définition faible ne dépassant pas 2-3 mitoses/10GCx400.

Les carcinomes séreux de haut grade (CSHG) :

Le CSHG est le cancer ovarien le plus fréquent représentant près de 70% des carcinomes ovariens. L'âge moyen des patientes est de 56 ans. C'est la forme habituellement observée dans les cancers héréditaires avec mutation constitutionnelle des gènes BRCA.

Plus de 80% des CSHG sont découverts à un stade avancé.

Macroscopie : souvent volumineuses, bilatérales (60%), solides ou partiellement kystiques, tapissées de végétations et fréquemment remaniées par des foyers de nécrose et d'hémorragie.

Microscopie : Les CSHG sont typiquement composés de massifs ou d'amas creusés de fentes. Il s'y associe des zones papillaires, glandulaires et cribriformes. La nécrose est fréquente. Les noyaux sont volumineux, hyperchromatiques et pléomorphes. Les nucléoles sont généralement proéminents éosinophiles. Les mitoses sont nombreuses et souvent atypiques.

Sur le plan évolutif, l'extension se fait par 3 voies :

- par contiguïté : les cellules tumorales desquament dans le liquide péritonéal pour se greffer sur les séreuses des différents viscères abdomino-pelviens et donner une carcinose péritonéale.
- par voie lymphatique : les carcinomes ovariens sont drainés par les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques et accessoirement les ganglions iliaques. Le drainage lymphatique trans diaphragmatique est responsable de l'envahissement pleural.
- par voie hématogène : c'est la voie la plus rare. Elle est responsable des métastases viscérales pulmonaires, hépatiques et cutanées.

3-1-2 LES TUMEURS MUCINEUSES :

Les tumeurs épithéliales mucineuses représentent environ 12 à 15% des tumeurs ovariennes, la plupart sont bénignes (80%), 15 % sont borderline et moins de 5 % sont malignes. Elles sont caractérisées par un continuum lésionnel entre les différentes tumeurs mucineuses. Elles sont rarement bilatérales.

Toute tumeur mucineuse bilatérale doit faire rechercher une origine secondaire.

a- Les tumeurs mucineuses bénignes :

Ce sont des tumeurs kystiques bénignes tapissées par un épithélium mucineux de type gastro-intestinal.

Macroscopie : elles sont unilatérales dans 95% des cas, à surface externe lisse. Souvent multiloculaire, plus rarement uniloculaire. La taille moyenne est de 10 cm (qql cm à plus que 30 cm).

Microscopie : la paroi kystique est tapissée par un revêtement de type mucineux unistratifié régulier ressemblant à un épithélium gastrique ou intestinal.

b- Les tumeurs mucineuses borderline (TMBL) :

Macroscopiquement : aspect macroscopique souvent très voisin des tumeurs bénignes, mais s'en distinguent cependant par une plus grande richesse en territoires solides et microkystiques en « nids d'abeille ».

Microscopiquement, ce sont des tumeurs tapissées par un revêtement de type gastro-intestinal montrant des atypies légères à modérées et montrant une prolifération plus importante (dépassent 10% la surface ovarienne) avec un degré variable de stratification ne dépassant pas trois couches de cellules épithéliales. L'invasion du stroma est par définition absente.

Il n'a pas été rapporté d'implant péritonéal associé à une tumeur mucineuse borderline. De ce fait, elles sont toujours de stade I.

c- Les tumeurs mucineuses malignes

Tumeurs rares. Devant une tumeur mucineuse d'aspect franchement malin, penser en premier lieu à une métastase. Le diagnostic de cancer mucineux primitif est un diagnostic d'élimination.

Habituellement, elles sont limitées à l'ovaire sans extension en surface ni pseudomyxome péritonéal associé.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs volumineuses, typiquement unilatérales solides et kystiques. Souvent, il n'existe pas d'envahissement de surface mais les tumeurs volumineuses peuvent être le siège de rupture et/ou d'adhésion.

Histologiquement, elles sont très hétérogènes, et montrent une continuité lésionnelle incluant des zones bénignes, borderlines et franchement carcinomateuses, d'où la nécessité d'un bon échantillonnage lors de l'examen macroscopique.

3-1-3 LES AUTRES TUMEURS ÉPITHÉLIALES :

a- Les tumeurs endométrioïdes

Les tumeurs endométrioïdes bénignes et borderline sont très rares. Nous allons donc en étudier uniquement la variété maligne. Ce groupe histologique est donc représenté principalement par des carcinomes. Macroscopiquement : La tumeur est typiquement solide, friable souvent ponctuée de microkystes. Son contenu souvent hémorragique «chocolat» peut orienter vers sa nature endométrioïde.

Sur le plan histologique : il s'agit d'un adénocarcinome qui ressemble aux carcinomes endométrioïdes de l'endomètre. Ils peuvent comporter des foyers de métaplasie malpighienne. Ils sont gradés comme les carcinomes de l'endomètre en trois grades selon l'architecture, qui sera majoré si atypies nucléaires marquées.

Un carcinome endométrial synchrone est retrouvé dans 15-20 % des cas. Il peut s'agir alors de 2 tumeurs indépendantes, et sont souvent de bon pronostic.

b- Les tumeurs à cellules claires

Tumeur épithéliale de l'ovaire composée de grandes cellules polygonales à cytoplasme clair riche-en glycogène, ou éosinophile finement granulaire, et des cellules en « clou de tapissier » à cytoplasme peu abondant et à noyau volumineux faisant protrusion dans la lumière des glandes kystiques. Comme les tumeurs endométrioïdes, les variétés bénignes et borderline sont rares et de diagnostic difficile et la variété maligne est la plus fréquente (6% des carcinomes primitifs de l'ovaire), associée dans 25% à des carcinomes endométrioïdes.

Les carcinomes à cellules claires sont tous considérés de haut grade.

c- Les tumeurs de Brenner

Ces tumeurs comptent pour 1 à 2% des tumeurs ovariennes.

Il s'agit d'une catégorie de tumeurs épithéliales de l'ovaire composées d'un épithélium ressemblant à l'urothélium et aux tumeurs urothéliales.

La tumeur de Brenner est généralement solide, rarement kystique. Elle est unilatérale et le plus souvent bénigne. Les variétés borderline et maligne existent mais sont exceptionnelles.

d- Les tumeurs séro-mucineuses

Il s'agit d'un groupe de tumeur caractérisé par un revêtement mucineux de type endocervical.

Il s'agit souvent de tumeur borderline dont l'architecture rappelle celle des tumeurs borderline séreuses.

Leur pronostic est excellent.

e- Les carcinomes indifférenciés

Ce sont des tumeurs malignes indifférenciées ne permettant pas leur classification dans l'un des groupes précédents. Le pronostic de ces tumeurs est mauvais.

3-2- LES TUMEURS GERMINALES :

Elles représentent 30% des tumeurs primitives de l'ovaire. Elles se voient habituellement avant 30 ans.

3-2-1- LES TÉRATOMES OVARIENS :

* Tératome mature kystique = Kyste dermoïde : par définition bénin

Il s'agit de tumeurs composées de tissu provenant des deux ou des trois feuillet embryonnaires (ectoderme, endoderme, mésoderme). Ces contingents sont tous matures et de type adulte. 80% de ces tumeurs sont observées chez des femmes en âge de procréation.

Macroscopiquement : larges kystes remplis d'un matériel pilosébacé et contenant une ou plusieurs masses polypôides connues sous le nom de protubérance de Rokitansky. Les zones solides peuvent contenir du tissu adipeux, du tissu osseux, ou cartilagineux.

Microscopiquement : il s'agit de tumeurs composées de tissu de type adulte, provenant des trois feuillet embryonnaires. Le tissu prédominant est souvent de type ectodermique composé d'épiderme et d'annexes pilosébacées.

* Tératome monodermique

Constitué de tissus dérivés exclusivement ou majoritairement d'un seul feuillet embryonnaire. Ex : le struma ovarii (= goître ovarien) : il s'agit d'un tératome mature où le tissu thyroïdien est prédominant ou exclusif.

* Tératomes matures avec transformation maligne :

La transformation maligne se voit dans 1 à 2% des tératomes matures. Il s'agit dans la majorité des cas de femmes post-ménopausiques.

Tous les contingents du tératome peuvent subir une transformation maligne. Cependant, dans 75% des cas, il s'agit de carcinomes malpighiens, suivis d'adénocarcinomes.

* Tératome immature

3% des tératomes de l'ovaire sont immatures.

Ce qui permet de faire le diagnostic d'immaturité dans les tératomes de l'ovaire c'est la présence d'un tissu neuroectodermique immature.

Ils sont gradés en tumeur de bas et de haut grade selon la richesse en tissu neuro-ectodermique immature. Seules, les tumeurs de haut grade, bénéficient d'un traitement par chimiothérapie.

3-2-2- LES DYSGERMINOMES :

Tumeur germinale maligne primitive la plus fréquente de l'ovaire (1 à 2% des cancers ovariens survenant chez l'enfant et l'adulte jeune).

Tumeur solide volumineuse (en moyenne 15 cm) de surface externe bosselée. Aspect lobulé de couleur beige renfermant des foyers kystiques nécrotiques et hémorragiques.

Histologiquement : La prolifération tumorale est caractérisée par des cellules volumineuses à cytoplasme clair et un stroma grêle riche en cellules lymphoïdes.

Ce sont des tumeurs de bon pronostic, car très sensibles à la radiothérapie et la chimiothérapie.

3-2-3- LA TUMEUR VITELLINE (= TUMEUR ENDODERMIQUE PRIMITIVE) :

L'âge moyen est de 18 ans.

Il s'agit de tumeurs volumineuses avec des zones étendues d'hémorragie et de nécrose.

Microscopiquement, la présence de corps Schiller Duval est très caractéristique des tumeurs vitellines.

Le taux d'alpha-foetoprotéine est habituellement augmenté. C'est un excellent marqueur pour déceler les récidives au cours de la surveillance.

3-2-4- LE CARCINOME EMBRYONNAIRE

L'âge moyen est de 12 ans.

Il s'agit de tumeurs volumineuses, unilatérales, à prédominance solide avec des zones étendues d'hémorragie et de nécrose. Microscopiquement, elle est faite de nids de cellules très atypiques, fortement nucléolés et à index mitotique élevé.

3-2-5- LE CHORIOCARCINOME NON GESTATIONNEL :

Rarement, sous forme pure, il représente souvent un contingent d'une tumeur germinale mixte. Elévation sérique importante des bêtaHCG.

Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur solide, friable, très largement hémorragique.

Microscopiquement, la tumeur est composée d'un mélange de cellules trophoblastiques (cytotrophoblaste, trophoblaste intermédiaire et syncytiotrophoblaste).

3-2-6- LE GONADOBLASTOME:

C'est une tumeur bénigne se développant électivement sur une gonade dysgénésique chez des sujets de morphotype féminin, mais à caryotype 46 XY.

Elle dégénère dans 50 % des cas en tumeur germinale maligne.

3-2-7- TUMEURS GERMINALES MIXTES :

Mélange de plusieurs types histologiques de tumeurs germinales.

3-3- LES TUMEURS DES CORDONS SEXUELS ET DU STROMA GONADIQUE :

Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire sont des tumeurs rares dérivées du mésenchyme et des cordons sexuels se différenciant dans le sens de la gonade féminine (cellules folliculaires) ou masculine (cellules de Sertoli et de Leydig).

Elles représentent 6% de l'ensemble des tumeurs ovariennes et sont souvent hormono-sécrétantes (symptomatologie clinique spécifique).

3-3-1- TUMEURS DE LA GRANULOSA :

Elles sont subdivisées en 2 sous-groupes :

- Le type adulte (95%) : s'observe souvent en période péri ou post ménopausique précoce avec une moyenne d'âge de 53 ans.

- Le type juvénile (5%) : s'observe au cours des 3 premières décades avec une moyenne d'âge de 15 ans

Elles sont définies par l'OMS 2014 comme des tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique de bas grade de malignité.

Il s'agit d'une tumeur hormono-sécrétante avec une sécrétion de type oestrogénique responsable d'une symptomatologie endométriale sous la forme de métrorragie post ménopausique. Une hyperplasie endométriale est retrouvée dans 30% des cas alors qu'un carcinome endométrioïde est associé dans 10% des cas.

Macroscopie : elles sont solides et kystiques. Les cavités kystiques sont remplies de matériel hémorragique. Les zones solides sont typiquement de couleur jaune-orangée témoignant de la richesse en cholestérol.

Histologiquement, dans la forme adulte, l'aspect est typique : tumeur d'architecture solide et diffuse, parfois trabéculaire. Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la granulosa. Elles sont assez monomorphes, de taille petite à moyenne avec un cytoplasme pâle et réduit. Leurs noyaux sont très particuliers avec des contours irréguliers et présence caractéristique d'une incisure longitudinale en « grain de café ». Les cellules se groupent par places, autour de petites cavités comparables à des corps de Call Exner.

Toutes les tumeurs de la granulosa ont un comportement potentiellement agressif.

La particularité des tumeurs de la granulosa est la lenteur de leur évolution et des récives.

Les tumeurs de la granulosa juvénile, généralement de stade I au moment du diagnostic sont associées à un excellent pronostic. Le traitement conservateur (annexectomie avec staging) est suffisant.

3-3-2- LE FIBROME ET LE THÉCOME :

Ces tumeurs s'observent surtout chez la femme adulte en péri ménopause. Elles sont solides et le plus souvent unilatérales.

Les variétés tumorales comportent :

- le fibrome : formé de cellules conjonctives fusiformes produisant du collagène.
- le thécome typique dont la cellule caractéristique possède un cytoplasme abondant chargé en lipides.

3-3-3- LES TUMEURS À CELLULES DE SERTOLI-LEYDIG :

Ce sont des tumeurs rares. Leur pic de fréquence est aux alentours de 25 ans. Dans 40% des cas, il existe des signes de virilisation. Elles regroupent histologiquement toutes les phases du développement embryonnaire du testicule, des tubes de Sertoli bien différenciés à l'aspect stromal diffus et cordonal indifférencié, pouvant ou non renfermer des cellules de Leydig. Leur pronostic varie en fonction du degré de différenciation tumorale.

3-4- LES TUMEURS SECONDAIRES :

Les métastases ovariennes représentent entre 6 et 10% des tumeurs ovariennes malignes.

Les carcinomes donnant le plus fréquemment des métastases dans les ovaires sont les tumeurs non gynécologiques : carcinomes colorectaux, gastriques, mammaires, appendiculaires.

Il s'agit de tumeur bilatérale dans 80 % des cas et macroscopiquement souvent polynodulaire.

Elles peuvent être révélatrices de la tumeur primitive d'où la nécessité d'une confrontation anatomo-clinique.

Le terme de tumeur de Krukenburg est réservé au carcinome métastatique contenant au moins 10% de contingent à cellules en bague à chignon. L'estomac est le site primitif dans 70% des cas mais d'autres origines sont décrites : appendice, colon, sein, voies biliaires. La vaste majorité des métastases ovariennes d'origine gastrique sont des tumeurs de Krukenburg.

La distinction entre tumeur primitive et secondaire est primordiale puisqu'elle conditionne la conduite thérapeutique.



Figure 1 : tumeur séreuse bénigne



Figure 2 : tumeur de Brenner Bénigne

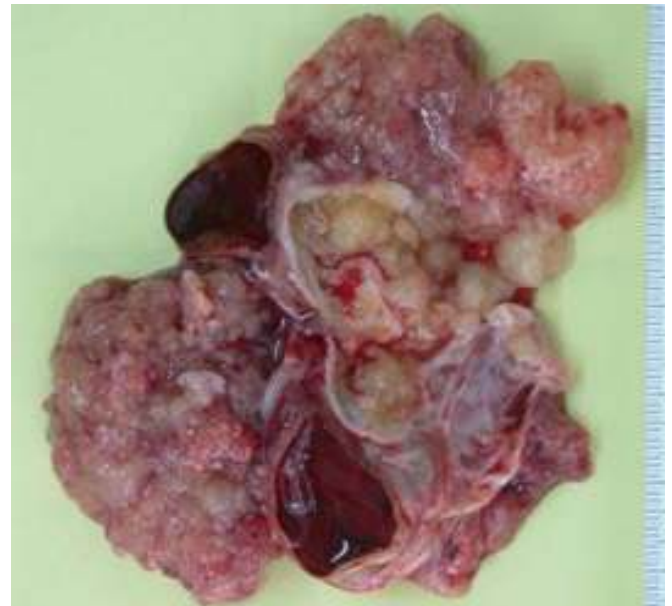
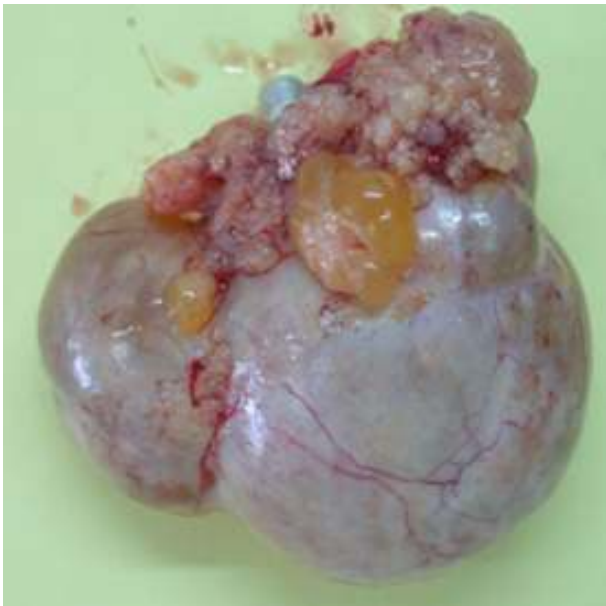


Figure 3 : carcinome séreux de l'ovaire. Végétations exo (a) et endokystiques (b).



Figure 4 : tumeur mucineuse borderline de l'ovaire



Figure 5 : tératome ovarien

ASPECTS HISTOLOGIQUES DES TUMEURS OVARIENNES

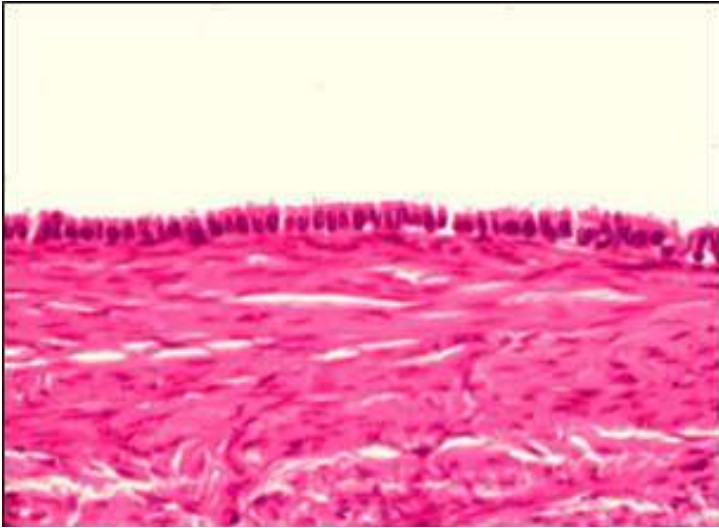


Figure 1 : tumeur séreuse bénigne

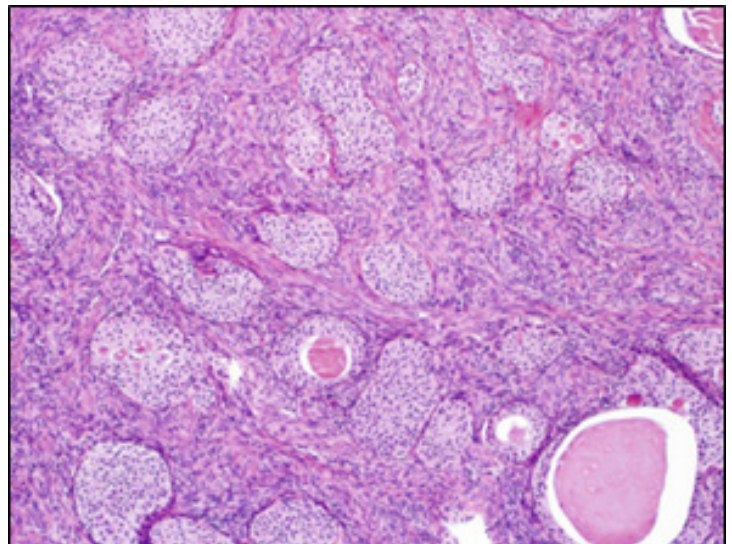


Figure 2 : tumeur de Brenner Bénigne

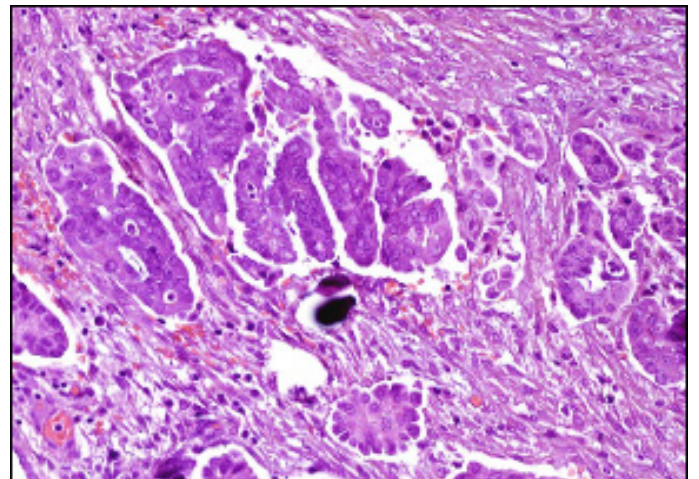
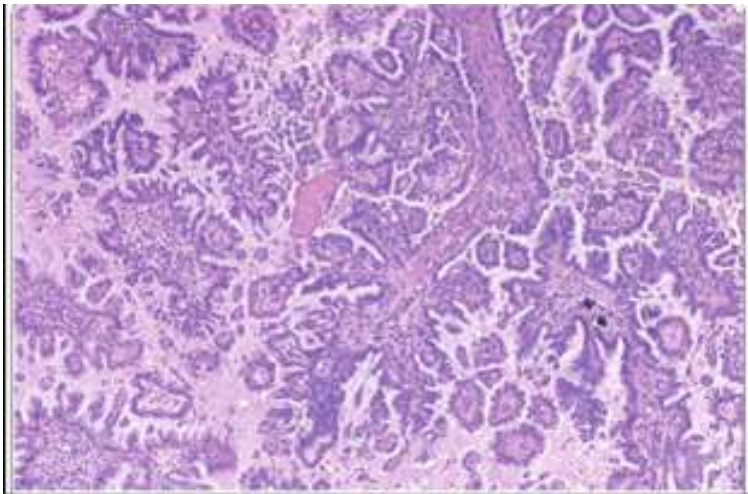


Figure 3 : carcinome séreux de l'ovaire. Architecture papillaire (a) invasion du stroma (b).

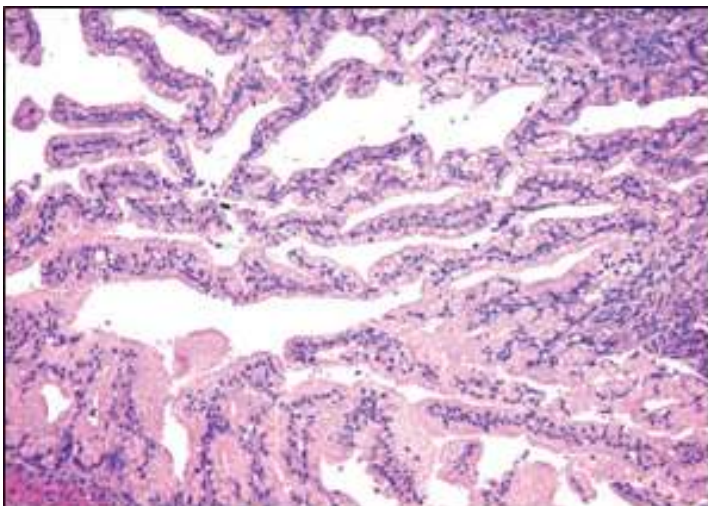


Figure 4 : tumeur mucineuse borderline de l'ovaire

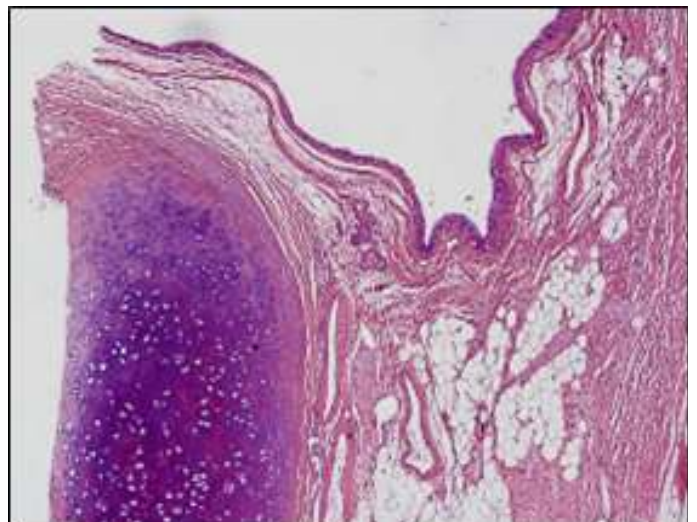


Figure 5 : tératome ovarien

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir le cancer du col de l'utérus
2. Citer les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus
3. Décrire l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus
4. Suspecter le cancer du col de l'utérus devant les données de l'examen clinique
5. Confirmer le diagnostic par la biopsie
6. Connaître l'extension tumorale du cancer du col de l'utérus
7. Indiquer les explorations à réaliser dans le cadre du bilan d'extension
8. Connaître la classification internationale de la FIGO
9. Connaître les principales modalités thérapeutiques du cancer du col de l'utérus
10. Établir les modalités et le rythme de surveillance après traitement du cancer du col
11. Connaître les moyens de prévention du cancer du col
12. Interpréter le compte-rendu cytologique d'un frottis cervico-vaginal de dépistage

Connaissances préalables requises :

1. Anatomie de l'appareil génital féminin
2. Examen gynécologique
3. Moyens d'exploration en gynécologie

Activités d'apprentissage

En stage hospitalier, l'étudiant doit être en mesure de :

- Faire un frottis cervico-vaginal de dépistage du col en consultation de gynécologie ou de planning familial
- Observer l'enseignant en train de pratiquer une colposcopie et écouter les différents éclaircissements donnés.
- Procéder à un examen complet et méthodique d'une malade qui a des métrorragies sous la supervision d'un cadre enseignant.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne se développant à partir du col de l'utérus. Il occupe le deuxième rang des cancers génitaux et mammaires de la femme après le cancer du sein. Il s'agit d'une maladie sexuellement transmise qui touche de plus en plus des femmes jeunes. Le papillomavirus est incriminé dans la genèse de cette pathologie. Cette tumeur est précédée pendant plusieurs années par des lésions précancéreuses accessibles au dépistage. Ce cancer devrait voir sa fréquence diminuer grâce à une stratégie de prévention basée sur le dépistage par frottis cervico-vaginaux et la vaccination.

Maladie essentiellement locorégionale est donc accessible à la chirurgie et à la radiothérapie. Le traitement est codifié en fonction de la classification. Une meilleure appréciation des facteurs de pronostic est d'une importance primordiale. Les échecs du traitement sont généralement dus aux récidives pelviennes.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL

1.1. FRÉQUENCE :

Le cancer du col de l'utérus est le 2^{ème} cancer de la femme après le cancer du sein. Il représente 5.2 % de l'ensemble des cancers de la femme. Son incidence varie considérablement d'une région à l'autre du monde, en Tunisie, elle est estimée à 5.4 nouveaux cas /100000 femmes en 2003. Ces dernières années, on note une réduction de l'incidence du cancer du col et ce, grâce à au dépistage des lésions précancéreuses par le FCV.

1.2. AGE :

Le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente progressivement jusqu'à la cinquantaine puis se stabilise ou régresse légèrement selon les estimations. Le pic de fréquence se situe entre 40 et 49 ans. L'âge moyen de survenue est de 45 ans, mais le cancer du col n'est pas rare avant 35 ans. Il existe un rajeunissement progressif des patientes concernées par le cancer in situ.

Le carcinome in situ apparaît 10 à 15 ans plus tôt que le cancer invasif.

1.3. FACTEURS DE RISQUE :

Le cancer du col est considéré comme une maladie sexuellement transmise. Les principaux facteurs de risque sont les suivants :

a. Infection au papillomavirus humain (HPV) : elle a rôle majeur dans la genèse de cette pathologie, elle est en rapport avec le pouvoir oncogène des sérotypes 16- 18- 31- 33- 39. Le virus est transmis par voie sexuelle, contamine les cellules cervicales basales au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique et s'intègre au génome de la cellule hôte entraînant l'initiation du processus néoplasique. Les femmes ayant une infection HPV ont une évolution plus rapide des lésions cervicales dysplasiques vers des lésions invasives.

b. Précocité du premier rapport sexuel : en rapport avec une immaturité épithéliale de la jonction pavimento-cylindrique du col. Le risque est multiplié par 2 en cas d'activité sexuelle débutante avant l'âge de 17 ans.

c. Multiplicité des partenaires sexuels : favorise la transmission de l'HPV.

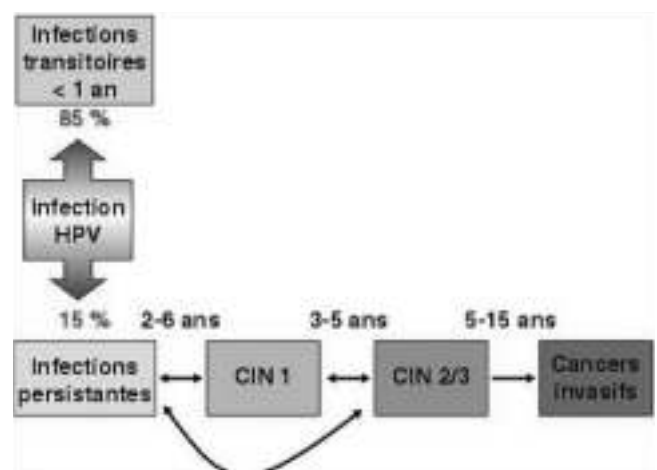
Il a été démontré qu'au-dessus de 4 partenaires en trois ans, les risques de lésions précancéreuses sont multipliés par 6 ou 7.

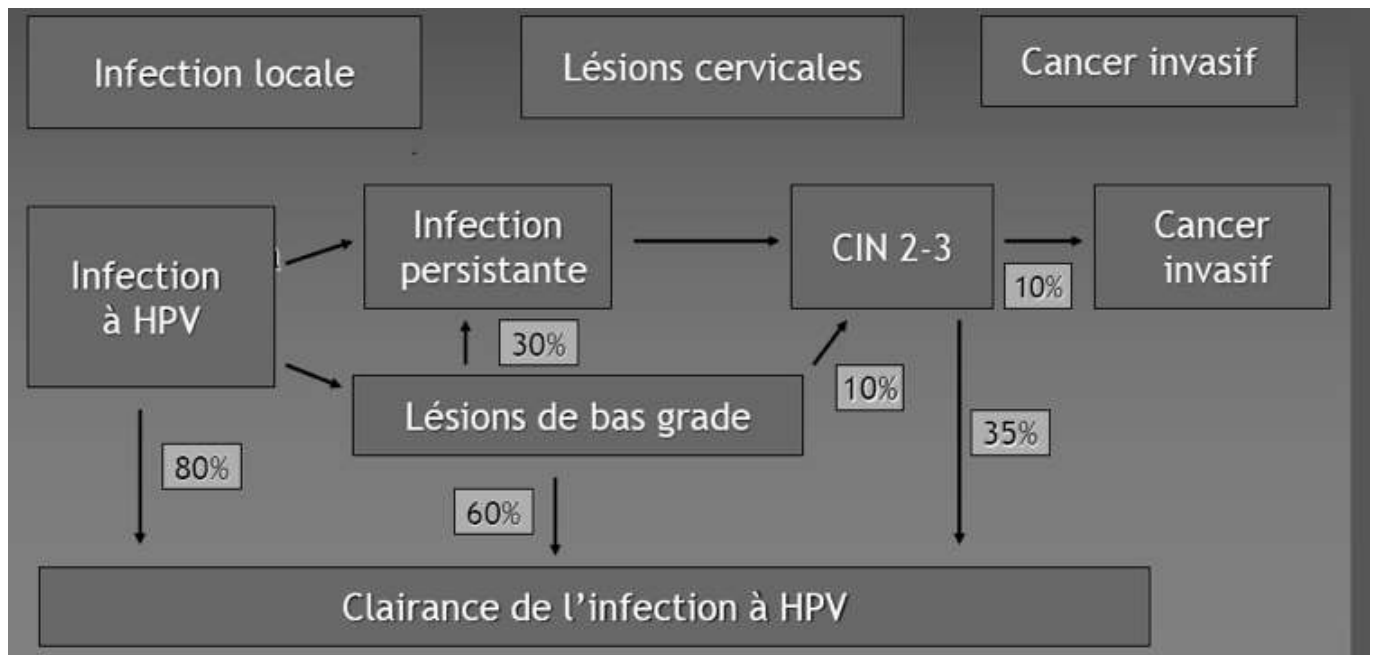
d. Les autres facteurs : Il existe des facteurs multiples responsables de l'initiation du phénomène oncogène :

- Rôle du virus herpétique n° 2 (HSV2) : cofacteur
- Rôle du tabagisme : la nicotine, dont le pouvoir mutagène est reconnu, est excrétée aussi par le mucus cervical.
- Déficit immunitaire : infection par le VIH
- Rôle de la contraception hormonale : risque faible et liaison incertaine en rapport probablement avec une longue période d'utilisation
- Facteurs nutritionnels : consommation d'alcool fort et de bière, consommation importante de végétaux cancérogènes et de graisses saturées
- La carence en bêta-carotène
- Le bas niveau socio-économique

2. HISTOIRE NATURELLE :

La plupart des cancers naissent au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique. Le virus est transmis par voie sexuelle, contamine les cellules cervicales basales au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique et s'intègre au génome de la cellule hôte entraînant l'initiation du processus néoplasique, provoquent ainsi des lésions à type de lésions intraépithéliales (CIN). Toute lésion intraépithéliale a la possibilité de régresser spontanément. L'évolution des lésions dysplasiques vers des lésions invasives est lente et s'étale sur une quinzaine d'années en moyenne.





3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

- Cancer in situ
 - Cancer micro-invasif
 - Cancer invasif : carcinome épidermoïde (80 %), adénocarcinome (8.7 %)
 - Autres tumeurs du col : sarcome, mélanome, lymphome, métastases.
- (Voir mini- module anatomie pathologique col utérin)

3.1. EXTENSION LOCORÉGIONALE :

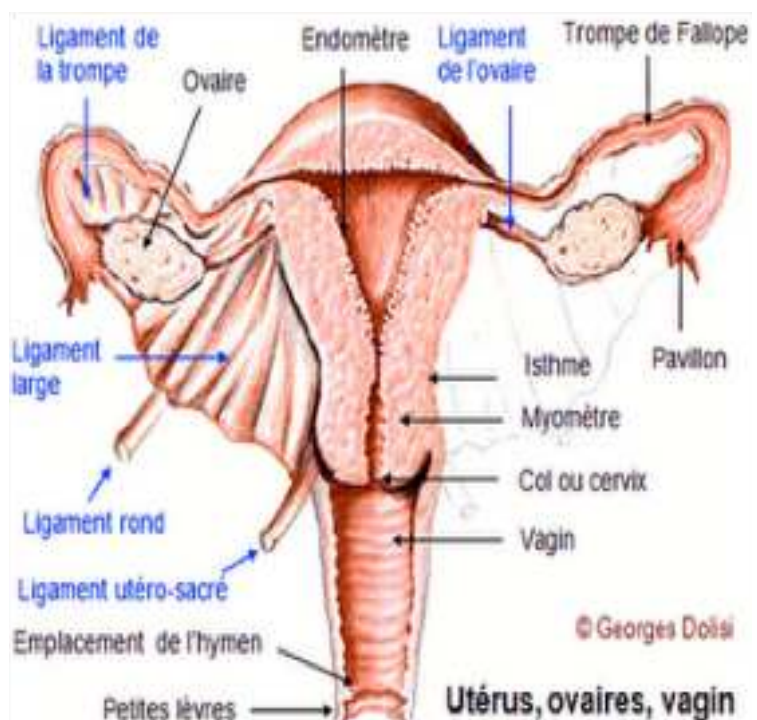
Le cancer du col prend naissance au niveau de la zone de jonction et se dirige :

- Vers l'endocol et l'exocol
- Vers l'utérus : par propagation endocervicale
- Vers le vagin : par propagation concentrique et progression de haut en bas
- Vers l'atmosphère cellulaire péri-cervicale : paramètre, paravagin, ligament utéro-sacré, sacrum et paroi latérale. L'atteinte du tissu cellulaire pelvien suppose une extension locale déjà avancée.
- L'extension lymphatique : se déroule presque toujours de façon progressive avec atteinte successive des ganglions para- utérins puis inter- iliaques. Les ganglions iliaques primitifs et a fortiori lombo- aortiques ne sont pratiquement jamais envahis quand les premiers relais sont intacts. Le risque d'atteinte ganglionnaire est par ailleurs corrélé au volume de la tumeur, et à la situation de cette tumeur par rapport à la frontière col- paramètre.
- Vers les organes voisins : le plus concerné est l'uretère qui est atteint lorsque l'extension se fait au paramètre. L'atteinte de la vessie résulte d'une extension directe. Le rectum est envahi aussi directement.

3.2. EXTENSION GÉNÉRALE :

Relativement moins fréquente, responsable des métastases viscérales. Par ordre de fréquence décroissant, les localisations secondaires siègent au niveau :

- Des poumons.
- Du foie et de la cavité abdominale.
- Des os
- Des reins...



4. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC :

On distingue :

- Les formes précliniques qui correspondent aux cancers in situ et les cancers micro-invasifs.
- Les formes patentes qui correspondent aux cancers invasifs.

4.1. FORMES PRÉCLINIQUES :

Les formes précliniques du cancer du col se définissent par l'absence de sémiologie clinique spécifique. Ce sont les examens paracliniques qui permettent sa détection.

A. LE DÉPISTAGE DES FORMES PRÉCLINIQUES DU CANCER DU COL : ne peut se faire que par la cytologie.

À QUI FAIRE UN FROTTIS CERVICO-VAGINAL ? Le F.C.V. devrait être réalisé chez toute femme active sexuellement. Il est actuellement recommandé de réaliser un FCV tous les 3 ans à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, et ce après 2 FCV normaux réalisés à 1 an d'intervalle. Il se fait sur un col macroscopiquement sain. (Voir cours « Dépistage des cancers génitaux »).

À QUI NE PAS FAIRE DE FROTTIS ?

Le frottis est inutile :

- Chez les femmes vierges
- Chez les femmes hystérectomisées (hystérectomie totale)
- Chez les femmes suivies régulièrement et ayant plus de 65 ans

POURQUOI FAIRE LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL ? Le cancer in situ guérit à 100 % avec une conisation ou une hystérectomie par contre le cancer invasif est meurtrier et responsable de 10 % de décès féminins par cancer malgré un traitement lourd et mutilant.

COMMENT FAIRE UN FROTTIS ? Technique du prélèvement du frottis cervico-vaginal (voir cours « Dépistage des cancers génitaux »)

B. INTERPRÉTATION DU RÉSULTAT DU FROTTIS :

Un compte-rendu cytologique précise l'existence ou pas d'anomalies cellulaires. En cas d'anomalies cellulaires, ces dernières vont être classées suivant la classification de l'OMS qui classe les anomalies en :

- Dysplasie légère.
- Dysplasie modérée.
- Dysplasie sévère.

Ou plus récemment selon la classification de Bethesda (2001) qui est actuellement la seule recommandée pour formuler des comptes rendus cytologiques. Cette classification reconnaît deux groupes : Les lésions intraépithéliales de bas grade, qui correspondent à la dysplasie légère et les lésions intraépithéliales de haut grade qui correspondent à la dysplasie modérée et sévère. Le frottis cervico-vaginal quand il est bien fait (pratique et interprétation) est un examen fiable.

Classification OMS	Classification de Richard	Classification de Bethesda
Dysplasie légère	Lésion virale	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de bas grade
	CIN I avec koïlocytose	
Dysplasie moyenne	CIN II	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade
Dysplasie sévère	CIN III	

C. COLPOSCOPIE

(Technique : voir cours « les explorations en gynécologie »).

Quand demander une colposcopie ? Devant :

- Anomalies du frottis cervico-vaginal
- Chez une femme à risque : surtout lorsque les manifestations vulvo-vaginales persistent après traitement et que les prélèvements de laboratoire sont négatifs.
- En cas de lésion virale (HPV, HSV) de voisinage ou à distance

Son intérêt est fondamental :

- Elle reconnaît et affirme la zone de transformation atypique la différenciant ainsi de l'ectopie, de la métaplasie normale
- Elle permet d'établir une cartographie des lésions associées (vagin, vulve, méat de l'utérus, anus)
- Elle précise la localisation de la lésion : la limite interne correspond à la jonction squamo-cylindrique qui est précisée par l'acide acétique. La limite externe est reconnue au Lugol par ses contours nets. Elle permet de diriger les biopsies au niveau des zones anormales.

Sa sensibilité est excellente, seules lui échappent les lésions situées dans l'endocol et qui représentent 10 % des cas environ. La spécificité est médiocre : la zone de transformation atypique peut en effet correspondre à un cancer au début ; à une néoplasie intraépithéliale, à une infection papillomateuse infraclinique, ou à un phénomène normal, métaplasie de l'épithélium de surface.

D. LA BIOPSIE ORIENTÉE :

La biopsie doit être guidée par la colposcopie : faite au niveau de la jonction entre la zone de transformation atypique et la muqueuse glandulaire normale.

E. CONISATION:

Dans les cas où la zone de jonction n'est pas visible en colposcopie, la biopsie orientée n'est pas possible ; il faut recourir à la conisation. En cas de carcinome micro-invasif, la conisation est l'acte diagnostique de référence. La pièce récupérée non fragmentée doit être confiée à l'anatomopathologiste.

4.2. LES FORMES PATENTES :

Le cancer du col dans ses formes patentes donne lieu à des symptômes parfaitement repérables. Le diagnostic positif ne pose guère de problèmes.

A. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

- Les métrorragies : consistent en des pertes de sang rouge peu abondantes, permanentes ou intermittentes survenant entre les règles ayant souvent un caractère provoqué le plus souvent par un rapport sexuel. Le saignement peut être spontané et abondant par ulcération vasculaire.
- Les leucorrhées : sont souvent striées de sang, volontiers purulentes, parfois plus banales.
- Les douleurs pelviennes ou hypogastriques : traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Elles sont dues à la compression des axes veineux et/ou des racines nerveuses par la tumeur ou ses adénopathies satellites.
- Troubles urinaires Troubles du transit : sont des signes tardifs et peuvent se voir dans les formes étendues
- L'altération de l'état général

B. L'EXAMEN CLINIQUE :

L'examen au spéculum : Il est le premier temps. Les aspects observés sont :

- Des formes bourgeonnantes de taille variable, petit bourgeon irrégulier sur l'exocol, ou forme prenant tout le col, réalisant un aspect de gros col tumoral.
- Des formes ulcérées irrégulières, térébrantes à forme nécrosée avec souvent un aspect de cratère détruisant le col.
- Des formes beaucoup plus infiltrantes qui s'étendent vers l'endocol et l'isthme réalisant des formes appelées « col en barillet »
- Le col peut être d'aspect quasi normal dans les cancers de l'endocol.

Une biopsie de la lésion doit être réalisée au moment du diagnostic.

Outre l'aspect du col, l'examen au spéculum permet de bien déplisser le vagin et de rechercher une extension à ce niveau en retirant lentement le spéculum.

Le toucher vaginal (TV) : dans les tumeurs à développement exocervical, il permet d'en apprécier la friabilité et le caractère hémorragique (le doigtier revient tâché de sang). Il permet aussi de faire le tour du museau de tanche et d'apprécier l'état du dôme vaginal. Dans les tumeurs à développement endocervical ; le TV révèle une hypertrophie et une induration du massif cervical (col en barillet).

Le toucher rectal (TR) : permet d'apprécier l'état des paramètres. En l'absence d'infiltration tumorale, l'espace situé entre le col et la paroi pelvienne est totalement libre et souple. Dans le cas contraire, on perçoit une infiltration se prolongeant plus ou moins vers la paroi. Le toucher en ciseaux permet d'évaluer la cloison rectovaginale dont l'infiltration est rare et tardive.

C. L'EXAMEN GÉNÉRAL : Il doit comporter :

- L'examen des aires ganglionnaires (inguino-axillaires sus-claviculaires et cervicales)
- L'examen abdominal (palpation du foie, recherche d'une ascite). Il faut enfin apprécier l'état veineux des membres inférieurs, le degré d'obésité l'état respiratoire et l'appréciation du bilan d'opérabilité.

D. LA BIOPSIE : elle est obligatoire :

- Pour confirmer le diagnostic
- Pour connaître le type histologique de la lésion.

En résumé : Le diagnostic positif du cancer du col se fait au cabinet de consultation par la biopsie.

5. BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

5.1. BILAN D'OPÉRABILITÉ :

- ATCD médicaux, chirurgicaux et tares
- Examen général : cardiovasculaire, pulmonaire..
- Bilan biologique : GS rhésus, numération, hémostase, fonction rénale
- Radiographie de thorax

5.2. BILAN D'EXTENSION :

Il est indispensable pour évaluer le pronostic et choisir une stratégie thérapeutique adaptée.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : est indispensable pour le bilan d'extension locorégional. Elle permet de mesurer avec précision la taille tumorale et d'évaluer l'envahissement des paramètres avec une sensibilité de l'ordre de 85 à 92 %. Cet examen a une faible sensibilité pour évaluer l'atteinte ganglionnaire.
- l'examen clinique sous anesthésie générale : il est fait par 2 médecins expérimentés. Il permet à l'aide de touchers pelviens combinés au palper abdominal d'évaluer le volume tumoral, l'extension vaginale et l'atteinte paramétriale. On profitera de l'anesthésie pour réaliser en même temps :
- Cystoscopie : Elle peut montrer un envahissement de la paroi provoquant une surélévation du trigone avec un œdème et une muqueuse inflammatoire. Un simple refoulement de la vessie, mais l'existence d'un envahissement pariétal n'est pas impossible dans ce cas. Une biopsie doit être pratiquée si une lésion est suspectée.
- La rectoscopie : N'est pas systématique. Elle est seulement pratiquée lorsque la tumeur est à développement postérieur important ou qu'il existe une infiltration de la cloison rectovaginale.
- le Pet scan : meilleur examen en termes de sensibilité et de spécificité pour étudier l'extension de la maladie. Toutefois il est peu accessible et coûteux.
- L'UIV : Elle est demandée en cas de compression des voies excrétrices et atteinte de la vessie.

Au total, le bilan d'extension est essentiellement locorégional parce que la maladie est essentiellement locorégionale, et doit se reposer sur le couple IRM pelvienne et examen clinique.

6. CLASSIFICATION DE LA FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE (FIGO 2009) :

Stade 0	Carcinome in situ
Stade I	Cancer strictement limité au col utérin
Stade Ia	Cancer préclinique
Stade Ia1	Profondeur d'invasion ≤ 3mm et extension horizontale ≤ 7mm
Stade Ia2	Invasion > 3 mm et < 5 mm, et extension horizontale ≤ 7mm
Stade Ib	Lésions invasives (profondeur d'invasion > 5 mm)
Stade Ib1	Lésions ≤ 4 cm
Stade Ib2	Lésions > 4 cm
Stade II	Cancer étendu au-delà du col, sans atteindre la paroi pelvienne, cancer infiltrant le vagin, mais pas le tiers inférieur
Stade IIa	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétriale
Stade IIb	Infiltration visible des paramètres
Stade III	Cancer étendu à la paroi pelvienne, la tumeur atteint le tiers inférieur du vagin, tous les cas avec hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal
Stade IIIa	Pas d'extension à la paroi pelvienne
Stade IIIb	Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal
Stade IV	Cancer étendu au-delà du pelvis réel ou envahissant cliniquement la muqueuse de la vessie ou du rectum
Stade IVa	Envahissement vésical et/ou paroi rectale
Stade IVb	Extension à des organes éloignés

La classification du cancer du col de l'utérus représente un élément essentiel pour la décision thérapeutique.

7. TRAITEMENT :

7.1. BUT :

- Éradiquer la tumeur cervicale et ses métastases ganglionnaires
- Prévenir les récurrences

7.2. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

Le traitement fait appel à des méthodes thérapeutiques différentes.

A. LA CHIRURGIE :

Elle peut aller selon le stade clinique de la simple amputation ou conisation du col jusqu'à l'exentération

- Conisation cervicale ou mieux l'amputation du col pour les carcinomes in situ et les lésions intra épithéliales de haut grade. La conisation doit être in sano (berges saines). Ces 2 méthodes ne compromettent pas la possibilité de grossesse ultérieure.
- La colpohystérectomie lymphadénectomie (CHL) bilatérale consiste à enlever :
 - L'utérus et ses annexes
 - Une coloplectomie vaginale
 - Une lymphadénectomie iliaque bilatérale
- Exentération antérieure, postérieure ou totale:
- Les interventions palliatives à type de dérivation urinaire ou de colostomie en cas de fistule vésico-vaginale ou recto-vaginale
- Le ganglion sentinelle : il s'agit d'une technique en cours d'évaluation. Elle permet à la suite d'injection en péritumoral d'un produit radio-actif, d'identifier le premier relai ganglionnaire. En cas de N-, on va éviter des curages inutiles.

B. LA RADIOTHÉRAPIE :

La radiothérapie externe et la curiethérapie occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des cancers du col.

- La curiethérapie : son but est de stériliser les lésions cervicales et juxtacervicales avec comme volume cible l'utérus, la partie proximale des paramètres, le 1/3 supérieur du vagin. Elle permet de délivrer une forte dose à faible débit et continue au contact immédiat des lésions, tout en restant modérée pour les organes de voisinage.
- La radiothérapie externe : Elle utilise des appareils de hautes énergies (Cobalt ou accélérateur linéaire) qui permettent une meilleure protection cutanée et une irradiation plus homogène. Le volume cible dépend de l'extension tumorale et doit obligatoirement comporter l'utérus, les paramètres en totalité, tout le vagin ou les 2/3 supérieurs en fonction de l'extension, les ganglions iliaques externes et primitifs depuis l'anneau crural jusqu'à L4, dans certains cas, l'irradiation inclut les chaînes lombo-aortiques. Les doses sont variables en fonction de l'indication thérapeutique (50 Gy en cas de radiothérapie exclusive, 20 Gy en cas d'irradiation qui précède la curiethérapie). Ces doses sont habituellement délivrées à raison de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

C. LA CHIMIOTHÉRAPIE :

Le cancer du col de l'utérus est peu chimiosensible. Actuellement, la chimiothérapie est associée de façon concomitante à la radiothérapie, elle a un rôle radio-sensibilisant permettant d'améliorer la réponse à la radiothérapie.

7.3. INDICATIONS :

Le protocole de traitement des cancers du col utérin est dans la majorité des cas : radio-chirurgical pour les formes bien limitées, radio-chimio-chirurgical pour les formes moins limitées et radio-chimiothérapique exclusives pour les formes étendues.

Plusieurs catégories thérapeutiques sont distinguées :

CIS : conisation in sano (femme jeune)
Hystérectomie totale (âge ≥ 40 ans)

Stade IA1 : conisation in sano (femme jeune)
Hystérectomie totale avec coloplectomie vaginale (âge ≥ 40 ans) avec possibilité de conservation ovarienne si femme non ménopausée

Stade IA2 : une colpo-hystéro-lymphadénectomie (CHL) avec possibilité de conservation ovarienne si femme jeune.

Stade IB1 : (taille tumorale < 2 cm) : CHL

- Stade IB1 :** (taille tumorale entre 2 et 4 cm) : On associe une curiethérapie utéro-vaginale première à dose complète suivie d'une colpo-hystéro-lymphadénectomie (CHL). La CHL est pratiquée six semaines après, ayant pour but :
- De supprimer l'utérus source possible de récurrence et d'infection.
 - De faire une lymphadénectomie afin de préciser l'envahissement ganglionnaire. Lorsque les ganglions pelviens sont positifs (N+) une radiothérapie externe est indiquée ayant pour but de diminuer les récurrences locorégionales
- Stade IB2 :** (taille tumorale > 4 cm), stade IIA et stade IIB : Radio-chimiothérapie et CHL
- Stade III et IV :** radiothérapie exclusive, association radio-chimiothérapie, geste de dérivation urinaire (urétérostomie cutanée). Dans le stade IIIA, on effectue une irradiation externe à la dose de 50 Gy dans le but de stériliser la partie distale de l'extension paramétriale, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale qui se propose de traiter le reliquat tumoral.
- Stade IVB :** traitement palliatif

Autres cas :

- Les récurrences cervico-vaginales sont traitées par chirurgie ou radiothérapie en fonction du premier traitement et de la possibilité technique du geste proposé.
- Les métastases sont traitées par radiothérapie, plus rarement par chirurgie d'exérèse en sachant que le pronostic est toujours sombre. Une chimiothérapie est actuellement tentée chez ces malades.
- L'association cancer du col et grossesse : le geste thérapeutique proposé dépend du stade de la maladie et l'âge de la grossesse. Au début de la grossesse, on envisage l'interruption de celle-ci. En seconde partie, il convient d'atteindre la date de viabilité fœtale et d'envisager après la césarienne la mise en œuvre du traitement.

7.4. LES COMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

Peuvent être liées à la chirurgie ou à la radiothérapie.

- Les complications de la chirurgie sont :
 - L'hémorragie peropératoire en rapport avec une hypervascularisation pelvienne
 - Les plaies viscérales (urétérales et digestives)
 - La lymphocèle avec risque de sténose urétérale
 - La fistule urétéro-vaginale par nécrose urétérale secondaire.
 - La fistule urétéro-vésicale ou vésico-vaginale par traumatisme chirurgical.
 - Les infections et les complications thrombo-emboliques
- Les complications de la radiothérapie sont rares depuis l'utilisation de hautes énergies. Elles peuvent être précoces et transitoires ou tardives :
 - les complications urinaires allant de la cystite à la fistule vésico-vaginale.
 - Les complications digestives allant de la rectite à la fistule rectovaginale, ou nécrose sigmoïdienne.
 - La fibrose cutanée et sous-cutanée s'observe en cas d'irradiation par télé cobalt chez les femmes obèses.
 - La fibrose pelvienne donnant l'aspect du « pelvis gelé »

8. RÉSULTATS ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le pronostic dépend de la taille tumorale, de l'atteinte ganglionnaire et du stade de la maladie.

La survie à 5 ans dépend :

- Du stade de la maladie
 - Stade 0 : 100 % de survie à 5 ans
 - Stade I : 85 % de survie à 5 ans
 - Stade II : 60 % de survie à 5 ans
 - Stade III : 35 % de survie à 5 ans
 - Stade IV : 5 % de survie à 5 ans
- De l'atteinte ganglionnaire
 - Stade I (N- : 90 % de survie à 5 ans)

(N+ : 45 % de survie à 5 ans)

9. SURVEILLANCE :

Le but est de détecter les complications et les récides de façon précoce. S'il s'agit d'un cancer intraépithélial, traiter par conisation ou hystérectomie une surveillance annuelle par frottis est indispensable. La moindre anomalie du frottis doit faire recourir à la colposcopie et à la biopsie dirigée. Le même type de surveillance doit être proposé pour le cancer micro-invasif traité par conisation, amputation ou hystérectomie.

S'il s'agit d'un cancer invasif :

- La malade sera revue 3 mois après la fin du traitement. L'examen clinique doit être complet.
- Ensuite, elle va être revue tous les 6 mois ou en pratique un examen clinique et gynécologique aussi complet que possible : on notera l'état général, on examinera la vulve, on lui mettra un spéculum, on fera un TV et un TR pour apprécier la souplesse des parois et des paramètres.
- On pratiquera tous les ans un frottis du dôme vaginal
- Les examens d'imagerie seront demandés en fonction des constatations cliniques.
- Au-delà de trois ans de surveillance, la patiente sera convoquée tous les ans avec le même type de surveillance clinique et paraclinique.

10. PRÉVENTION :

Le cancer du col pourrait théoriquement disparaître par la vaccination et le dépistage des néoplasies intraépithéliales.

10.1. LA PRÉVENTION PRIMAIRE :

La vaccination contre le papillomavirus

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains génotypes du papillomavirus humain sont disponibles en 2012 : un vaccin recombinant quadrivalent (GARDASIL) (génotypes 6, 11, 16 et 18), et un vaccin recombinant bivalent (CERVARIX) (génotypes 16 et 18).

La vaccination doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées.

Le schéma de vaccination comporte trois doses de 0,5 ml administrées à t0, puis à 1 mois et à 6 mois. L'efficacité du vaccin sur la prévention de l'infection par le papillomavirus humain est proche de 100 % pour les génotypes visés par le vaccin.

10.2. LA PRÉVENTION SECONDAIRE :

Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur un test cytologique : le frottis cervico-vaginal.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin est préconisé entre 25 et 65 ans.

Le rythme des frottis cervico-vaginaux préconisé est de 3 ans après deux frottis normaux à un 1 an d'intervalle.

Ce FCV peut détecter des lésions précancéreuses à type de CIN (Cervical Intra-epithelial Neoplasia). Tout frottis cervico-vaginal anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques complémentaires.

Le traitement de ces lésions assure la guérison définitive.

Le dépistage chez les femmes vaccinées doit être maintenu, car la vaccination ne protège pas contre tous les génotypes responsables de cancer du col de l'utérus.

11. CONCLUSION :

Le contraste est saisissant entre la curabilité définitive du cancer du col intraépithélial et le mauvais résultat des stades avancés. L'effort doit être fait en matière de prévention et de diagnostic précoce. Les données de la littérature sur l'efficacité du dépistage montrent une baisse de l'incidence des cancers du col et de la mortalité relative à cette pathologie faisant suite à la mise en place de programmes de dépistage par frottis cervico-vaginal.

ÉVALUATION FORMATIVE

Questions à choix de réponses

Instructions : vous inscrivez dans l'espace réponse la (ou les) lettre(s) correspondante(s) à la ou (aux) proposition(s) exacte(s)

Une ou plusieurs propositions sont vraies

Question n° 1 :

- a. Le cancer du col est plus fréquent après l'âge de 65 ans
- b. Le cancer du col est une maladie sexuellement transmise
- c. l'HPV est le principal agent pathogène
- d. Il existe une relation directe entre l'infection par l'herpès virus du type II et le cancer du col.
- e. Le cancer du col est le deuxième cancer des différents cancers gynécologiques et mammaires de la femme.

Question n° 2 :

Le frottis cervico-vaginal

- a. ne doit pas être fait en période menstruelle
- b. doit être commencé chez la femme active sexuellement à partir de 35 ans.
- c. est utile chez les filles vierges.
- d. doit être répété à un rythme de 3 ans.
- e. ne peut être fait que par le spécialiste.

Question n° 3 :

L'examen colposcopique permet de :

- a. identifier une lésion de cancer invasif.
- b. établir le diagnostic de carcinome intra épithélial du col.
- c. localiser la zone de transformation atypique au niveau du col.
- d. diriger la biopsie du col.
- e. étudier les lésions précliniques de l'endocol.

Question n° 4 :

Pour la stadification du cancer du col :

- a. l'IRM pelvienne est obligatoire
- b. l'examen sous anesthésie générale peut être associé à la pratique d'une cystoscopie
- c. le bilan d'extension précède la biopsie du col
- d. l'examen sous anesthésie générale est fait par un radiothérapeute et un chimiothérapeute.
- e. se fait selon la classification de la FIGO

Question n° 5 : Cas cliniques n° 1

Madame Z âgée de 45 ans, a bénéficié d'un frottis cervico-vaginal montrant une lésion intra épithéliale de haut grade :

- a. Quels sont les 2 gestes que vous proposez

- b. Quelle est votre conduite en cas de découverte d'un carcinome in situ ?

Question n° 6 : Cas clinique 2

Mme X 45 ans, G5 P2, 2 EV dont le 1^{er} 26 ans d'un premier mariage, 3 IVG entre les deux mariages. Vous consultez pour MTR post-coïtales depuis 6mois. Examen au spéculum : lésion bourgeonnante de 1 cm lèvre antérieure saignant au contact

1. Le(s) diagnostic(s) à évoquer sont :

- a- Polype de l'exocol
- b- Fibrome accouché par le col
- c- Malformation cervicale
- d- Cancer du col
- e- Tuberculose cervicale

2. Quel geste faut-il réaliser pour étayer votre diagnostic ?

3. Relever de l'énoncé les facteurs de risque du cancer du col ?

Réponses :
Question n° 1 : a, b, c, e
Question n° 2 : a, d
Question n° 3 : c, d
Question n° 4 : a, b, e
Question n° 5 : Cas cliniques n° 1 :
a. colposcopie + biopsie
b : hystérectomie
Question n° 6 : Cas clinique n° 2 :
1. d
2. Biopsie de la lésion + examen anapath
3. Précoïté du premier rapport sexuel, multiplicité des partenaires

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU COL DE L'UTÉRUS

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de:

- 1- Décrire les lésions intra épithéliales sur le plan cytologique et histologique
- 2- Préciser le rôle des HPV oncogènes dans la pathogénie du cancer du col
- 3- Connaître les moyens de diagnostic des lésions intra épithéliales
- 4- Décrire les aspects macroscopiques et histologiques du carcinome épidermoïde.
- 5- Connaître les principales variétés du carcinome épidermoïde
- 6- Décrire les aspects macroscopiques et histologiques de l'adénocarcinome.

Prérequis

- Cours d'histologie normale de l'appareil génital féminin: Faculté de médecine de Tunis
- Cours d'Anatomie pathologique générale: processus tumoral- Faculté de Médecine de Tunis.

Activités d'apprentissage

- Étude du document de base.

PLAN

1- INTRODUCTION

2- RAPPEL HISTO-ANATOMIQUE

3- ETIOGENESE DU CANCER DU COL

4- LESIONS INTRA EPITHELIALES

3-1 Moyens de diagnostic

3-2 Classifications

3-3 Aspects cyto-histologiques

3-4 Evolution

5- CANCER INVASIF

4- 1 Les carcinomes épidermoïdes

4- 2 Les adénocarcinomes

4- 3 Les autres tumeurs malignes

6- CONCLUSION

INTRODUCTION

Le cancer du col est l'un des cancers les plus fréquents occupant le deuxième rang des cancers féminins dans le monde et en Tunisie. Il est associé dans près de 90% des cas à une infection par le Papilloma-virus humain (HPV), qui est sexuellement transmissible. Il est dominé par le carcinome épidermoïde qui représente près de 80% de tous les cancers dans cette localisation. L'étude de l'histoire naturelle de ce cancer a permis de reconnaître des étapes successives qu'on peut schématiquement diviser en :

- Etats précancéreux correspondant aux lésions intra épithéliales
- Cancers invasifs

C'est l'un des rares cancers qu'on peut prévenir grâce au dépistage des lésions intra épithéliales qui lui donnent naissance. Ceci se base sur la pratique systématique et périodique d'un frottis cervico-vaginal (FCV) chez toute femme en activité génitale. Le pathologiste intervient aux différentes étapes de la prise en charge: lors du dépistage, du diagnostic et de l'évaluation des facteurs histo-pronostiques.

1- RAPPEL HISTO-ANATOMIQUE

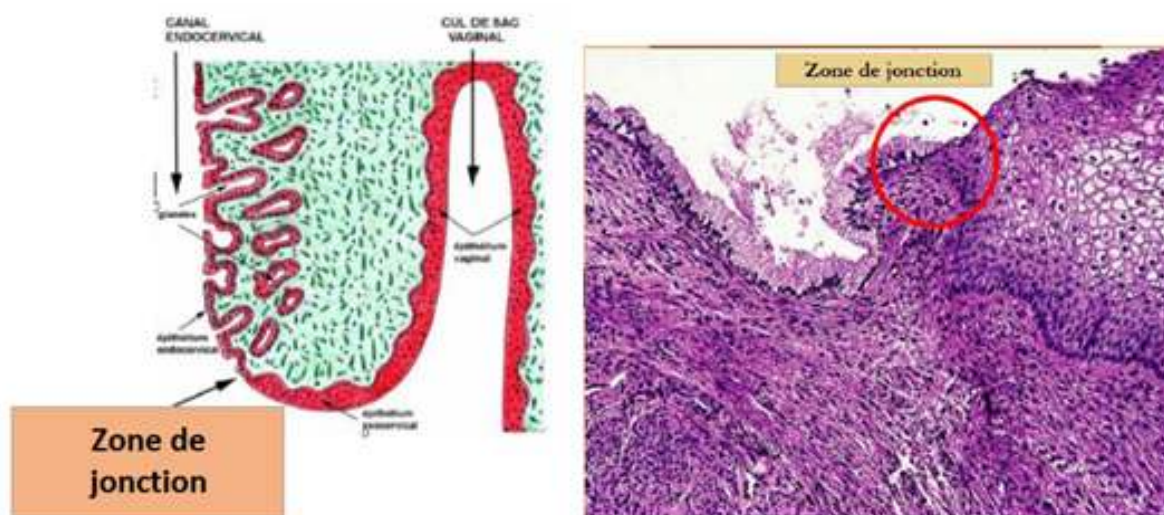
Le col est la partie inférieure de l'utérus faisant saillie dans le vagin. Il possède 2 portions : l'endocol et l'exocol. Ce dernier est visible à l'oeil nu lors de l'examen gynécologique au spéculum. Il est recouvert par un épithélium stratifié qui se conti-

nue avec l'épithélium des culs de sacs vaginaux. Le chorion ne renferme pas de glandes. Le canal endocervical est revêtu d'un épithélium cylindrique simple. Le chorion renferme des structures glandulaires qui correspondent à des invaginations de l'épithélium de surface dont l'extrémité est borgne : récessus glandulaires. Le point de rencontre exocol-endocol est **la zone de jonction**. Cette zone est riche en cellules immatures qui vont se différencier soit dans le sens endocervical soit dans le sens malpighien (Fig.1).

La zone de jonction est normalement située à l'orifice externe du canal endocervical. Sous l'effet hormonal ou inflammatoire, cette zone de jonction peut s'extérioriser vers l'exocol réalisant un ectropion. La persistance de l'agent causal entraîne une métaplasie malpighienne.

La zone de jonction et la zone de métaplasie comportent un épithélium nouvellement formé fait de cellules immatures en perpétuel renouvellement, de ce fait elles constituent une cible préférentielle de l'infection à HPV et des différents processus tumoraux.

Fig1 : zone de jonction



2-ETIOPATHOGENIE DU CANCER DU COL:

Elle est multifactorielle, mais il est clairement établi que l'infection persistante de la muqueuse cervicale par l'HPV constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précurseurs. Les mécanismes de la carcinogenèse reposent essentiellement sur l'intégration de séquences virales aux génomes cellulaires.

Les séquences virales sont présentes dans 90 à 95% de cancers invasifs, 85 à 90% de néoplasies intra-épithéliales de haut grade et 70 à 80% des néoplasies intra-épithéliales de bas grade. Les papillomavirus ne se répliquent que dans les cellules des **épithéliums pavimenteux**. Parmi la quinzaine de génotypes viraux oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58...), les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents.

L'infection à HPV est une **infection virale sexuellement transmissible** qui se transmet facilement et souvent très tôt dès le début des contacts sexuels.

Le virus pénètre dans les **cellules basales de l'épithélium** génital, soit par l'intermédiaire de micro-abrasions de la muqueuse, soit du fait de l'exposition quasi physiologique de ces cellules basales au niveau de la zone de jonction du col de l'utérus.

Beaucoup d'infections HPV restent parfaitement asymptomatiques et ne provoquent ni lésions cliniques ni modifications cytologiques ou histologiques. Ces infections sont le plus souvent **transitoires**.

Trois types d'infection peuvent être définis principalement selon l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées: l'infection latente, l'infection productive et l'infection transformante.

- **L'infection latente** est définie comme la pénétration du virus au niveau des cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium. Elles ne conduisent à aucune anomalie cytologique ou colposcopique. Cette infection latente constitue des réservoirs viraux à partir desquels les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication suite à un événement extérieur (immunosuppression par exemple), s'intégrer et provoquer des lésions du col utérin.

- **L'infection productive** est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs (L1 et L2) dans les cellules intermédiaires et superficielles. Cela permet la réplication et l'expression de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium. Il n'existe pas d'expression du virus dans les couches basales. Cette infection productive est fréquente chez les femmes jeunes et régresse le plus souvent spontanément.

- **L'infection transformante**, peut se produire après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans

les couches basales. L'expression des gènes viraux précoces (E6 et E7) dans les couches basales conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et peuvent conduire à un cancer invasif.

3- LES LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRA-ÉPITHÉLIALES :

Elles constituent un éventail de lésions caractérisées par un trouble de la différenciation du revêtement malpighien du col utérin associant des anomalies architecturales et cytologiques sans franchissement de la membrane basale.

Les lésions intra épithéliales sont considérées comme des « lésions précurseurs » car si elles persistent suffisamment longtemps, elles peuvent évoluer vers un cancer infiltrant. Elles débutent généralement au niveau de la zone de jonction.

3-1 MOYENS DE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUES :

Les lésions intra épithéliales n'ont pas de traduction ni clinique, ni macroscopique et sont découvertes le plus souvent suite à un frottis cervico-vaginal (FCV) pathologique.

Le FCV réside à racler les cellules superficielles et intermédiaires du col. Il doit intéresser impérativement la zone de jonction.

Il existe actuellement 2 méthodes :

- La méthode conventionnelle consiste à un raclage superficiel à l'aide d'une spatule, la spatule d'Ayre. On y associe un prélèvement endocervical à la brosse si la jonction est ascensionnée. Ces 2 prélèvements sont immédiatement étalés sur lames propres et étiquetés puis fixés (bombe d'aérosol, alcool-éther, alcool 95) et adressées au laboratoire avec les renseignements cliniques. Elles sont ensuite colorées selon **la technique de Papanicolaou**.

- La méthode monocouche ou au milieu liquide. Elle consiste à réaliser un seul prélèvement en utilisant une brosse spéciale avec laquelle on fait plusieurs rotations sur le col. Elle est ensuite déposée dans un flacon contenant un fixateur. Il n'y a pas d'étalement à faire et ce type de prélèvement est moins préleveur dépendant. Cette technique supprime les imperfections liées à l'étalement, la fixation et l'inflammation. L'étalement se fait au laboratoire en couche mince après centrifugation. La supériorité du frottis en milieu liquide n'est pas clairement établie, cependant ce dernier améliore la qualité du spécimen pour l'évaluation et permet de réaliser des tests moléculaires pour la recherche et le typage de l'HPV ce qui n'est pas le cas du frottis conventionnel.

La lecture se fait par le pathologiste, et les résultats du FCV sont exprimés selon la classification de Bethesda.

3-2 CLASSIFICATION :

Diverses classifications histologiques ont été proposées depuis 50 ans. Initialement, quatre groupes lésionnels ont été retenus. La dysplasie légère, modérée, sévère et le carcinome in situ. Ultérieurement, Richart a introduit le terme de néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN), réduisant ces lésions à trois grades, de 1 à 3, en fonction de leur sévérité. La correspondance entre les deux classifications est facilement établie. La CIN 1 correspond à la dysplasie légère et la CIN 2 à la dysplasie modérée. La CIN 3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome in situ. Cette classification a évolué en 1989 avec une proposition de simplification en 2 catégories : CIN de bas grade (CIN1) et CIN de haut grade (CIN2 et CIN3). La classification de Bethesda (2001), initialement réservée à la cytologie, est de plus en plus utilisée en histologie et distingue deux catégories principales : lésions intra-épithéliales de bas grade et de haut grade. La dernière classification de l'OMS 2014 a adopté les mêmes termes que la terminologie cytologique de Bethesda 2001. Les **lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LMIEBG)** assimilées aux CIN1 incluant les condylomes, et les **lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (LMIEHG)**, assimilées aux CIN2 et CIN3. Le tableau suivant montre les concordances entre la terminologie des lésions intraépithéliales malpighiennes avec celle de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN), de dysplasie et de carcinome in situ.

OMS 1968	Richart/OMS2000	Richart modifié	Bethesda/OMS2014
Dysplasie légère	CIN1	CIN bas grade	Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LMIEBG)
Dysplasie moyenne	CIN2	CIN haut grade	Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (LMIEHG)
Dysplasie sévère	CIN3		
Carcinome in situ			

Tableau 1 : Correspondance des différentes classifications des lésions malpighiennes intra-épithéliales du col

3-3 ASPECTS CYTO-HISTOLOGIQUES :

Ces lésions infra-cliniques sont découvertes le plus souvent sur un frottis cervico-vaginal de dépistage.

Selon l'extension des lésions au sein de l'épithélium malpighien, on distingue :

a- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade :

- **Cytologie:** Les modifications intéressent les cellules qui desquament qui proviennent des couches superficielles et intermédiaires. Ce sont des cellules matures avec un cytoplasme abondant. Les anomalies sont **nucléaires** caractérisées par une augmentation taille (3 fois la normale), une chromatine dense, des contours irréguliers, une bi ou multinucléation. La cellule koilocytaire (ou **koilocyte**) est pathognomonique de l'infection par le HPV. Il s'agit d'une cellule malpighienne superficielle ou intermédiaire possédant un noyau hyperchromatique, souvent homogène, augmenté de volume (3 fois cellule normale), parfois multiple et entouré d'un grand halo clair périnucléaire à contours bien marqués. En périphérie du halo, le cytoplasme se présente comme un liseré dense éosinophile. On n'observe pas d'inclusion ni de nucléole. La structure du noyau est due à la présence de particules de virus et de l'ADN non digéré par la désoxyribonucléase. Le halo nucléaire représente une zone de nécrose cytoplasmique.

- **Histologie:** L'épithélium est d'épaisseur normale ou hyperplasique. Dans le tiers profond, il existe une hyperplasie cellulaire et une perte de la polarité. Les cellules de la couche basale sont plus nombreuses que normalement. Leur noyau est augmenté de volume et présente des mitoses en nombre modéré. La maturation et la différenciation se font de façon normale vers les couches épithéliales superficielles mais les anomalies nucléaires persistent ainsi que les lésions induites par le HPV caractérisées par la présence de koilocytes.

b- Lésions malpighienne intra-épithéliale de haut grade :

- **Cytologie :** les cellules sont immatures de type basal ou parabasal et donc de plus petite taille que celles d'une LIEBG. Elles sont souvent isolées ou regroupées en amas syncytiaux. Leur noyau est hyperchromatique et leur cytoplasme est peu abondant avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique. Les koilocytes sont rares et moins typiques.

- **Histologie :** La caractéristique principale des LIEHG est la perte de la maturation du revêtement avec des cellules basales et parabasales atypiques occupant les 2/3 de la hauteur épithéliale (CIN2) ou toute la hauteur épithéliale (CIN3). Les noyaux sont hyperchromatiques, pléomorphes et les mitoses sont nombreuses. Elles peuvent être anormales.

La membrane basale est par définition respectée.

3-4 EVOLUTION

Les lésions intra épithéliales peuvent persister longtemps jusqu'à 20 ans à un stade non invasif et ne progressent pas invariablement vers un cancer. Elles peuvent régresser spontanément ou persister. Le risque de progression vers le cancer invasif s'accroît nettement avec le grade de la lésion précurseur, tandis que le temps de progression se raccourcit. Schématiquement, les lésions de bas grade régressent dans 60 %, persistent dans 30% et progressent vers une lésion de haut grade dans 10% et vers un cancer dans 1%. Les lésions de haut grade ont un potentiel évolutif plus important ; elles régressent dans 10 à 30% et progressent vers le cancer invasif dans 70% des cas.

4- LE CANCER INVASIF :

4-1- CARCINOME EPIDERMOÏDE :

Le carcinome épidermoïde est défini par l'OMS comme une tumeur épithéliale invasive composée de cellules malpighiennes avec des degrés variables de différenciation. Il représente 85 à 90% des cancers du col. L'agent causal majeur des carcinomes épidermoïdes est l'**HPV 16**.

a- Macroscopie : Les lésions débutantes réalisent une induration focale ou une lésion ulcérée ou en relief. En se développant, elle se présente sous forme d'une lésion exophytique ou endophytique essentiellement infiltrante. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes dans les formes étendues.

b- Microscopie : Prolifération épithéliale faite de travées, lobules et amas au sein d'un stroma inflammatoire. La tendance actuelle est de distinguer les carcinomes épidermoïdes kératinisants et non kératinisant en fonction de la capacité de la prolifération à produire de la kératine.

- **Les carcinomes épidermoïdes kératinisants:** les amas et les lobules sont centrés par des squames de kératine ou des perles cornées. Les cellules sont polyédriques à cytoplasme abondant parfois orangéophile et montrent des ponts d'union intercellulaires.

- **Les carcinomes épidermoïdes non kératinisants:** les cellules sont plus petites, les ponts d'union peuvent être présents mais les perles cornées sont absentes.

c- Les variantes du carcinome épidermoïde :

- **Le carcinome épidermoïde microinvasif** : C'est un cancer dont l'invasion en profondeur ne dépasse pas 5mm avec ou sans emboles vasculaires (T1a selon la classification TNM). Le diagnostic se fait sur une pièce d'hystérectomie ou une conisation après avoir examiné la totalité de la pièce. L'intérêt majeur dans l'individualisation de cette variante réside dans le fait que le traitement est conservateur.

- **Le carcinome verruqueux**:

Macroscopie : tumeur exophytique, sessile avec large base d'implantation sur le col.

Histologie : carcinome épidermoïde très bien différencié, hyperkératosique, ondulé et papillomateux en surface. L'invasion du stroma sous-jacent est sous forme expansive « pushing ». La tumeur peut être localement largement délabrante et infiltrante.

C'est une forme de bon pronostic du fait de sa croissance lente mais son diagnostic est difficile sur biopsie et nécessite une confrontation anatomo-clinique.

- **Le carcinome épidermoïde basaloïde**:

Il s'agit d'une variante de haut grade agressive souvent sous diagnostiquée. Histologiquement, la tumeur est composée de nids immatures de cellules de type basaloïde avec un cytoplasme réduit ressemblant à des cellules de CIN3 du col.

4-2- LES ADENOCARCINOMES :

Les lésions cancéreuses de l'endocol, sont rares (5 à 15% des cancers du col) même si une augmentation de leur incidence a été notée ces 30 dernières années, vraisemblablement en raison du fait qu'elles soient mieux accessibles grâce aux techniques cytologiques et histologiques actuelles (cytobrosses, cytologie en milieu liquide, curetages endocervicaux, ...) et probablement aussi parce qu'elles sont mieux diagnostiquées cytologiquement et histologiquement. L'HPV est également impliqué dans leur genèse. L'histoire naturelle de ces cancers est moins bien connue que celle du carcinome épidermoïde. La seule lésion glandulaire précurseur reconnue de certains adénocarcinomes est l'adénocarcinome in situ ou néoplasie intra-épithéliale glandulaire cervicale de haut grade même si on ignore actuellement le pourcentage d'adénocarcinomes in situ qui vont évoluer vers un carcinome invasif.

- **Adénocarcinome endocervical classique** :

C'est la forme la plus fréquente représentant près de 90% des adénocarcinomes du col.

Macroscopie : il s'agit de tumeur exophytique, bourgeonnante, ou plus rarement, sous forme d'une ulcération ou infiltration diffuse de la paroi cervicale réalisant l'aspect de col en barillet.

Microscopie : L'architecture est complexe faite de glandes arrondies ou ovalaires, de structures cribriformes ou papillaires. Les cellules tumorales sont cylindriques, au noyau hyperchromatique, présentant une pseudo stratification et de nombreuses mitoses apicales. Un macro-nucléole proéminent et les corps apoptotiques sont fréquents. Le stroma tumoral est souvent fibreux ou desmoplastique. Des flaques de mucus acellulaires peuvent être associées.

- **Adénocarcinome mucineux de type gastrique** : il est caractérisé par la présence de glandes riches en mucus bordées de cellules mucosécrétantes de type pylorique et gastrique. De plus mauvais pronostic que l'adénocarcinome classique.

- **Adénocarcinome « à déviation minime » ou Adénome malin** : C'est un adénocarcinome très bien différencié tant sur le plan cytologique que architecturale. De ce fait, son diagnostic est particulièrement difficile notamment sur des biopsies ce qui explique le diagnostic souvent tardif de cette forme.

- **Adénocarcinome villo-glandulaire** : c'est un adénocarcinome bien différencié, constitué de végétations papillaires arborescentes tapissées par un épithélium peu atypique. Son pronostic est excellent surtout si l'invasion en profondeur est minime.

- **Adénocarcinome endométrioïde** : l'aspect est comparable à celui du cancer de l'endomètre posant des problèmes de diagnostic différentiel avec l'extension au col d'un adénocarcinome endométrioïde.

- **Carcinome à cellules claires et carcinome séreux** : analogues aux autres localisations gynécologiques. Ils sont de mauvais pronostic.

4-3 AUTRES TUMEURS MALIGNES

Les sarcomes primitifs du col sont rares et n'ont pas de particularités par rapport à l'organe.

Les lymphomes primitifs du col sont rares ; il s'agit souvent d'un lymphome B diffus à grandes cellules.

Les mélanomes sont moins fréquents que ceux de siège vaginal.

5- EXTENSION :

L'extension se fait directement aux tissus adjacents. L'invasion lymphatique est précoce et des métastases ganglionnaires peuvent être observées. Les métastases viscérales sont rares. Les récives surviennent dans les 2 ans.

6- PRONOSTIC :

Les facteurs influençant le pronostic sont : le stade FIGO, la profondeur d'invasion, le volume ou taille tumoral, l'invasion vasculaire ou lymphatique. Ces facteurs sont corrélés au risque de métastase ganglionnaire et à distance.

Le stade est le facteur pronostique le plus important. La survie à 5 ans est de 90 à 95% pour le stade I, 50 à 70% stade II, 35% stade III et 20% stade IV.

Les métastases ganglionnaires diminuent la survie quel que soit le stade.

7- CONCLUSION

Le cancer du col est fortement lié aux infections par le HPV puisqu'il est incriminé dans plus de 90% des cas. C'est l'un des rares cancers que l'on peut prévenir par une vaccination prophylactique dirigée contre les HPV oncogènes. Le FCV permet de détecter les lésions précancéreuses à un stade infra-clinique ce qui en fait un outil de dépistage efficace.

ÉVALUATION FORMATIVE

QUESTION 1 : Parmi la (ou les) proposition(s) suivante(s), la (ou les) quelle (s) caractérisent les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade du col :

- A- Présence de koïlocytes
- B- anomalies des cellules basales sur FCV
- C- Est dû au HPV
- D- Évolue toujours vers un carcinome infiltrant
- E- Est une lésion visible à l'oeil nu

QUESTION 2 : La métaplasie malpighienne du col de l'utérus :

- A- est la transformation de l'épithélium malpighien en un épithélium cylindrique
- B- est une Leucoplasie
- C- est une transformation de l'épithélium cylindrique en un épithélium malpighien
- D- est une Dysplasie légère
- E- peut accompagner des lésions inflammatoires

QUESTION 3 : Le carcinome épidermoïde infiltrant du col utérin :

- A- Peut régresser spontanément
- B- Constitue le type histologique le plus fréquent
- C- Est le plus souvent d'architecture glandulaire
- D- Est associé à l'Herpes virus
- E- Est subdivisé en carcinome épidermoïde kératinisant et non kératinisant

Réponses :
Question n° 1 : Réponse : A/C
Question n° 2 : Réponse : CE
Question n° 3 : Réponse : BE

TRAITEMENT DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

DR RIM ABIDI, PR AG CHIRAZ NASR

1- INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus reste le plus fréquent des cancers de l'appareil génito-pelvien féminin. Quand le diagnostic et le traitement surviennent à un stade précoce, le cancer du col permet d'espérer des guérisons définitives. Le cancer du col à une évolution essentiellement locorégionale. La stratégie thérapeutique nécessite la collaboration des chirurgiens gynécologues et des radiothérapeutes.

Le dépistage par le frottis cervico-vaginal permet de déceler les états dits précancéreux et de les traiter.

2- DIAGNOSTIC

Il repose sur l'examen clinique y compris les données de l'interrogatoire, les examens complémentaires dont l'intérêt réside aussi dans l'étude de l'extension locorégionale, et la preuve anatomopathologique qui peut être obtenue de deux façons :

- Soit cytologique par l'étude des : frottis cervico-vaginaux
 - *Classe I : cytologie normale (classifications de Papanicolaou)
 - *Classe II : cellules inflammatoires.
 - *Classe III : cellules suspectes.
 - *Classes IV et V correspondent aux : frottis cancéreux.
- Soit histologique par l'étude des fragments prélevés à cheval sur la zone tumorale et la zone saine. Dans tous les cas, l'étude histologique est obligatoire pour confirmer la malignité et autoriser le traitement.

3- BILAN D'EXTENSION

3- 1/BILAN DE LA TUMEUR

L'extension locorégionale et métastatique est précisée :

PAR UN BILAN CLINIQUE :

- Les données de l'examen gynécologique effectué sous anesthésie générale qui permet de mieux évaluer l'extension tumorale (cet examen est réalisé par un chirurgien et un radiothérapeute, car, de cet examen dépend la classification et la stratégie thérapeutique).
- Par la palpation des aires ganglionnaires inguino-crurales et sus-claviculaires.
- Ainsi que la palpation abdominale à la recherche de foie métastatique.
- L'extension est également précisée par un bilan complémentaire :
- Une radiographie de thorax est systématique
- Une urographie intra veineuse (UIV) permet d'apprécier l'état fonctionnel des deux reins, l'état des deux uretères et de la vessie. Elle peut révéler une urétéro-hydronephrose voire une mutité rénale, témoin d'une compression d'origine paramétriale.
- L'extension antérieure à la vessie est déterminée par la cystoscopie qui peut montrer un œdème bulleux trigonal ou un envahissement vésical qui seront biopsiés.
- L'extension au rectum est précisée par une avec des biopsies en cas de lésion suspecte.
- Quant à l'extension endo-utérine, elle est suspectée sur les données de l'hystérographie qui est pratiquée en cas de cancer endocervical.
- Certains pratiquent la TDM pour apprécier l'état des ganglions lombo-aortique et pelviens (mais aussi permet d'apprécier l'extension loco-régionale).
- L'IRM peut renseigner sur le volume tumoral et l'attente ganglionnaire.

3 – 2- LE BILAN DE L'HÔTE

Un bilan préopératoire permet d'apprécier l'opérabilité de la malade.

- L'azotémie
- L'anémie est un facteur de mauvais pronostic qu'il convient de corriger avant la chirurgie et la radiothérapie.
- Par ailleurs l'infection génitale souvent associée doit être traitée par des antibiotiques et antimycosiques.

Au terme du bilan d'extension, nous pouvons classer la malade.

4- CLASSIFICATIONS

- **Stade IA** : Cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion est limitée à l'invasion stromale mesurée ne dépassant pas 5mm en profondeur et 7 mm en largeur.

- **Stade IA1** : L'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.

- **Stade IA2** : L'invasion mesurée dans le stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.

Stade IB : Soit les lésions cliniques sont limitées au col, soit les lésions infracliniques sont plus importantes que dans le **Stade IA**. Toute lésion macroscopiquement visible même avec une invasion superficielle est classée cancer de Stade IB.

- **Stade IB1** : Lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm.

- **Stade IB2** : Lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm.

Stade II : Tumeur s'étendant au delà de l'utérus mais ne touchant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin

- **Stade IIA** : Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.

- **Stade IIB** : Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.

Stade III : Tumeur s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou avec hydronéphrose ou rein non fonctionnel

- **Stade IIIA** : Tumeur atteignant le tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne

- **Stade IIIB** : Tumeur s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec hydronéphrose ou rein non fonctionnel

Stade IV : Extension aux organes pelviens ou à distance

- **Stade IVA** : Atteinte de la muqueuse rectale ou vésicale

- **Stade IVB** : Extension au delà du pelvis

5- TRAITEMENT

5– 1/LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

5 - 1 – 1/CHIRURGIE

* La conisation ou mieux encore l'amputation du col peut constituer le seul traitement des cancers in situ.

- Les interventions les plus classiques des cancers du col sont :
- L'hystérectomie élargie ou Wertheim.
- La colpo-hystérolymphadénectomie (C.H.L.) qui consiste à enlever l'utérus, les annexes, une collerette vaginale et le tissu cellulo-gras, ainsi que les principales chaînes ganglionnaires iliaques.

* D'autres interventions sont possibles.

- En cas d'atteinte vésicale ou rectale, on peut pratiquer une exentération antérieure, postérieure, ou totale.
- Les interventions palliatives à type de dérivation urinaire ou de colostomie en cas de fistule vésico-vaginale ou recto-vaginale.

5 - 1 - 2 LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie externe et la curiethérapie occupent une place de choix

Dans l'arsenal thérapeutique des cancers du col.

* **La curiethérapie** : son but est de stériliser les lésions cervicales et juxtacervicales avec comme volume cible l'utérus, la partie proximale des paramètres, le 1/3 supérieur du vagin.

Elle permet de délivrer une forte dose à faible débit et continue au contact immédiat des lésions, tout en restant modérée pour les organes de voisinage.

* **La radiothérapie externe**

Elle utilise des appareils de hautes énergies (télé cobalt ou accélérateur linéaire) qui permettent une meilleure protection cutanée et une irradiation plus homogène.

Le volume cible dépend de l'extension tumorale et doit obligatoirement comporter l'utérus, les paramètres en totalité, tout le vagin ou les 2/3 supérieurs en fonction de l'extension, les ganglions iliaques externes et primitifs depuis l'anneau crural jusqu'à L4, dans certains cas l'irradiation inclut les chaînes lombo-aortiques.

Les doses sont variables en fonction de l'indication thérapeutique (50 Gy en cas de radiothérapie exclusive, 20 Gy en cas d'irradiation qui précède la curiethérapie).

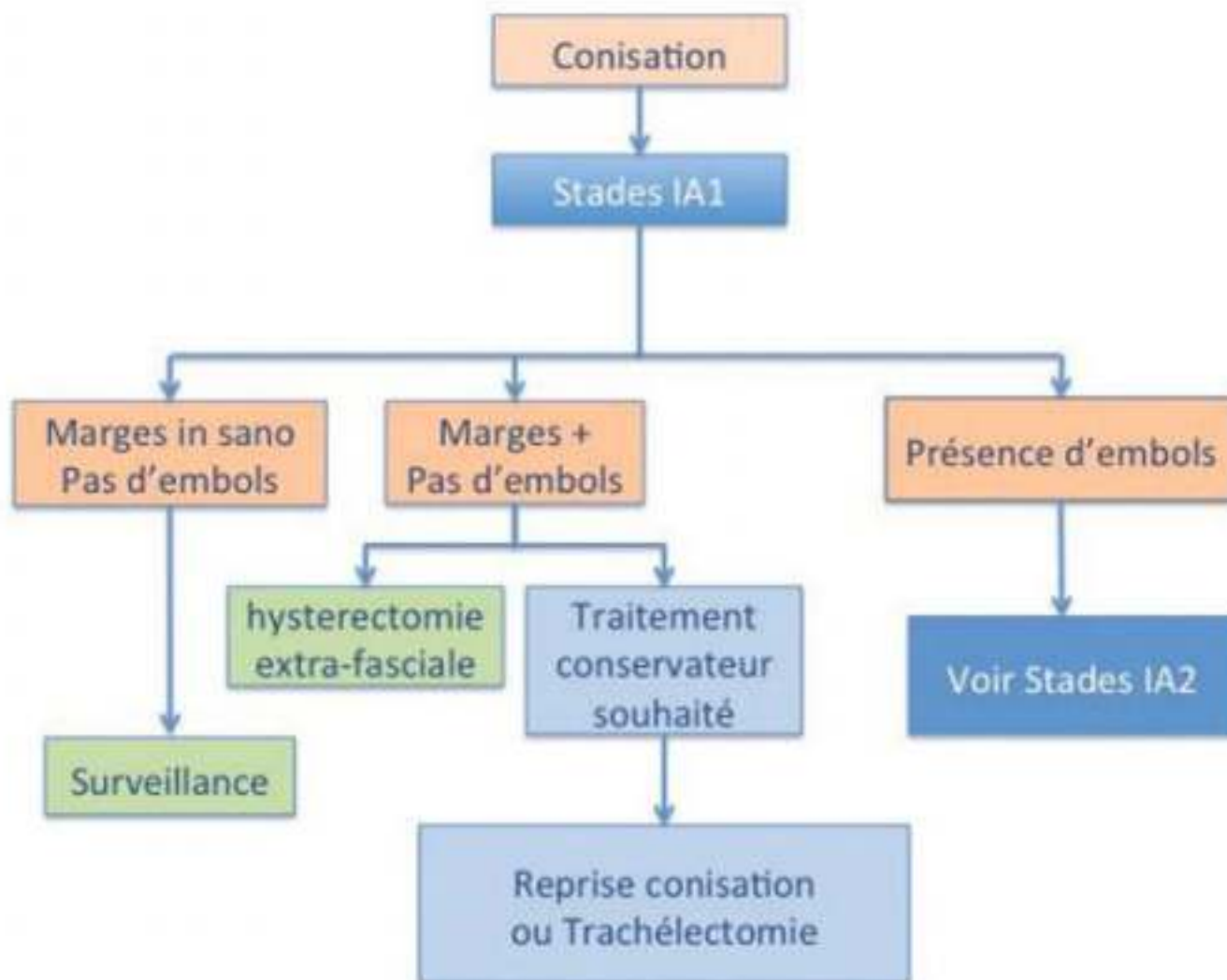
Ces doses sont habituellement délivrées à raison de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.
Les doses de tolérance des organes critiques tels que le rectum ou la vessie sont de l'ordre de 55 à 65 Gy.

5 - 1 - 3 LA CHIMIOTHÉRAPIE

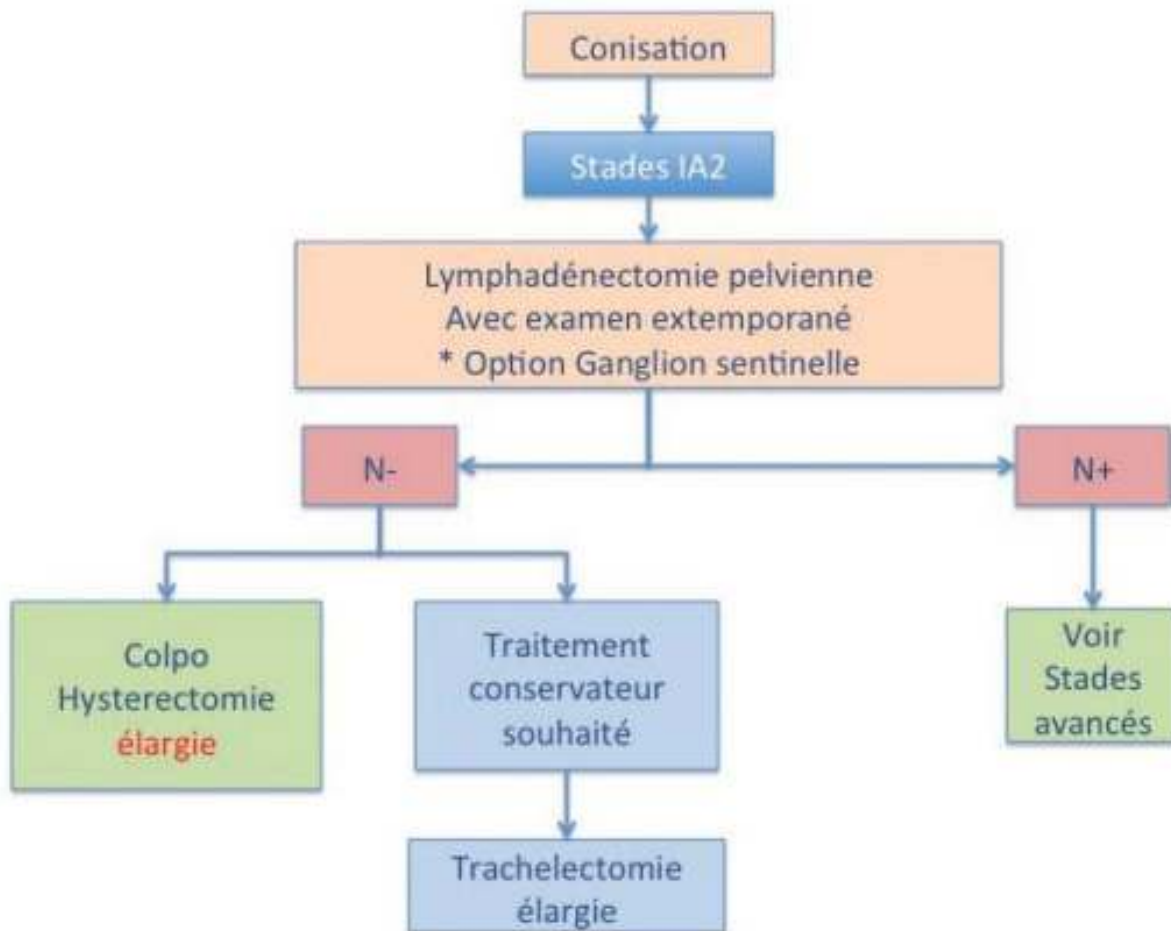
Elle n'a pas fait preuve de grande efficacité dans le traitement du cancer du col utérin.

5 – 2- INDICATIONS

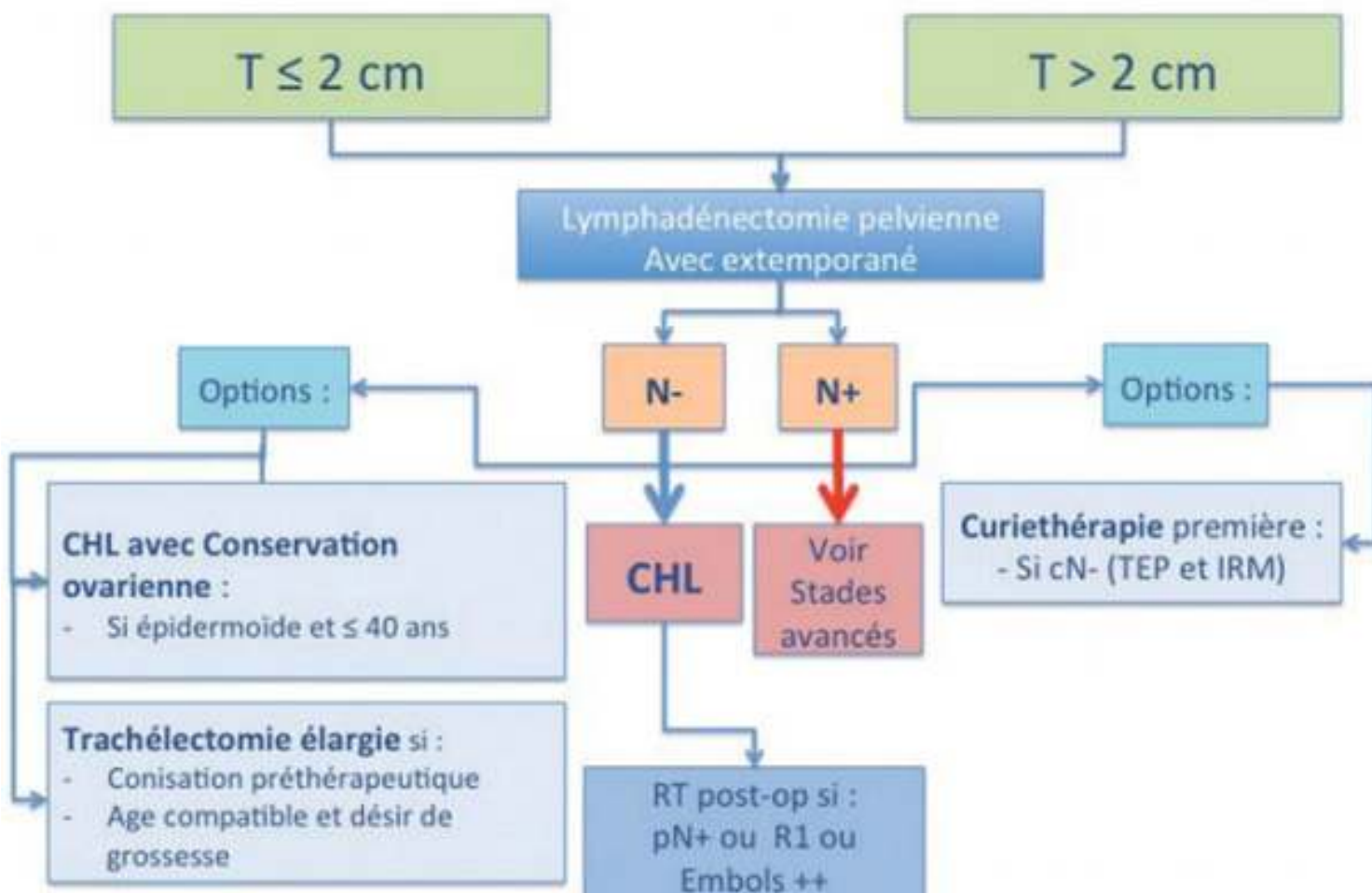
Prise en charge des stades précoces : Stades IA1



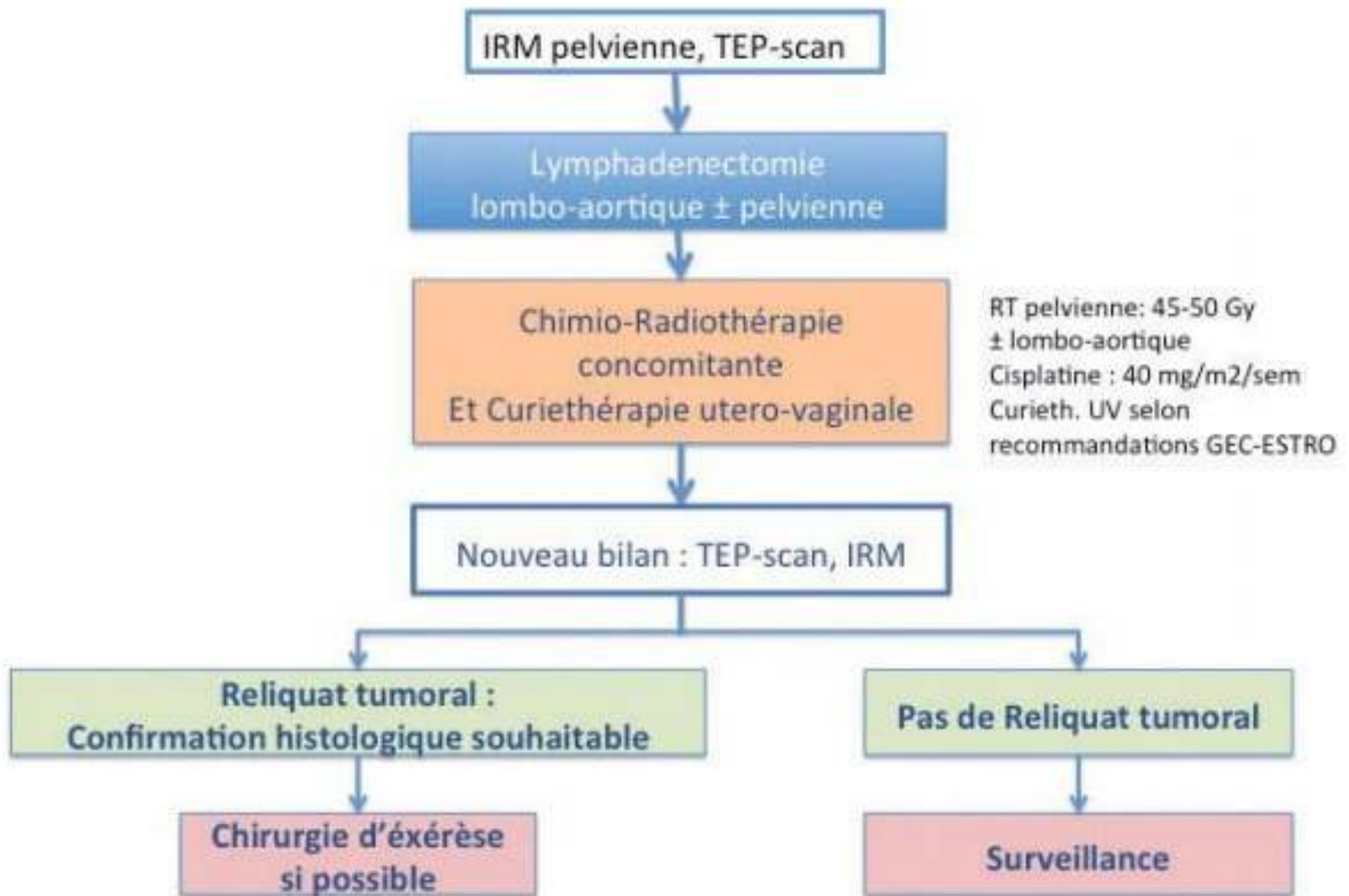
Prise en charge des stades précoces : Stades IA2



Prise en charge des stades précoces : Stades IB1



Prise en charge des stades IB2-IVA



5 - 3 LES COMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Peuvent être liées à la chirurgie ou à la radiothérapie.

* Les complications de la chirurgie sont :

- La lymphocèle qui doit être dépistée par une urographie intraveineuse au dixième jour postopératoire.
- La fistule urétéro-vaginale par nécrose urétérale secondaire.
- La fistule urétéro-vésicale ou vésico-vaginale par traumatisme chirurgical.

* Les complications de la radiothérapie sont rares depuis l'utilisation de hautes énergies.

- Elles peuvent être précoces et transitoires à type de cystite ou rectite.
- Ou tardives telles que les complications urinaires allant de la cystite à la fistule vésico-vaginale.
- Ou digestives allant de la rectite à la fistule rectovaginale, ou nécrose sigmoïdienne.
- La fibrose cutanée et sous-cutanée s'observe en cas d'irradiation par télé cobalt chez les femmes obèses.
- La fibrose pelvienne donnant l'aspect du « pelvis gelé » est rarement observée et pose des problèmes de diagnostic entre la fibrose et la poursuite évolutive.

5 - 4 RÉSULTATS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

- Les résultats dépendent :

- Du stade de la maladie
 - Stade 0 : 100 % de survie à 5 ans.
 - Stade I : 85 % de survie à 5 ans.
 - Stade II : 60 % de survie à 5 ans.
 - Stade III : 35 % de survie à 5 ans.
 - Stade IV : 5 % de survie à 5 ans.
- De l'atteinte ganglionnaire
 - Stade I, IIp (N- : 90 % à 5 ans).
 - (N+ : 45 % à 5 ans).

5 - 5 SURVEILLANCE

La surveillance après le traitement doit être régulière tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans et puis une surveillance annuelle. Cette surveillance comporte :

- Examen clinique et des examens complémentaires en fonction de la symptomatologie.
- Un frottis du fond vaginal

6- PRÉVENTION

Le cancer du col pourrait théoriquement disparaître par le dépistage systématique, par la réalisation régulière de FCV chez toute femme en activité sexuelle.

Ce FCV peut détecter des lésions précancéreuses à type de CIN (Cervical Intra-épithélial Neoplasia).

IL en existe 3 types :

- CIN 1 : dysplasie légère
- CIN 2 : dysplasie moyenne
- CIN 3 : dysplasie sévère ou carcinome in situ

Le traitement de ces lésions assure la guérison définitive.

CONCLUSION

Le contraste est saisissant entre la curabilité définitive du cancer du col intraépithélial et le mauvais résultat des stades avancés. L'effort doit être fait en matière de prévention et de diagnostic précoce.

LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Évoquer le diagnostic du cancer de l'endomètre sur la base de l'examen clinique (interrogatoire et examen physique).
- Diagnostiquer un cancer de l'endomètre.
- Expliquer l'attitude thérapeutique.
- Planifier le suivi thérapeutique.
- Énumérer les facteurs pronostiques des carcinomes endométriaux.

PLAN

- I. Introduction
- II. Épidémiologie
- III. Étude clinique
- IV. Diagnostics différentiels
- V. Anatomopathologie
- VI. Bilan d'extension
- VII. Classification FIGO
- VIII. Traitement
- IX. Pronostic
- X. Surveillance post-thérapeutique
- XI. Conclusion

I- INTRODUCTION

- Ce sont les tumeurs épithéliales malignes qui naissent à partir de la muqueuse endométriale.
- Le carcinome de l'endomètre comprend un groupe hétérogène de tumeurs :
 - le type I classique, l'adénocarcinome endométrioïde, la plupart du temps hormonosensible.
 - Le type II indépendant des hormones, agressif +++
- Survient généralement après la ménopause
- Maître symptôme : métrorragies !!
- Évolution longtemps locorégionale.
- Traitement : surtout chirurgie + radiothérapie
- Il n'existe pas de dépistage

II- ÉPIDÉMIOLOGIE

INCIDENCE

- 3^{ème} cancer gynécologique après le sein et le col.
- Pic de fréquence : 68 ans

FACTEURS DE RISQUE

- **Age** : très rare avant 40 ans, surtout après la ménopause
- Terrain **d'hyperoestrogenie** relative : +++
 - Endogène : obésité, ménarche précoce, ménopause tardive, cycles anovulatoires
 - Exogène : THS à base d'oestrogène seul
- Autres facteurs : **Diabète, HTA**
- Hormonothérapie par **Tamoxifène**
- **Facteurs génétiques** : syndrome de Lynch, ATCD familial cancer sein, ovaire, colon, endomètre.

III- ÉTUDE CLINIQUE : FORME TYPE : CARCINOME ENDOMÉTRIODE CHEZ LA FEMME ÂGÉE MÉNOPAUSÉE

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- **Métrorragies** : 95 % des cas. Spontanées, indolores, irrégulières.
NB : Toute métrorragie post ménopausique est un cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire.
- **Leucorrhées** : purulentes, fétides.
- **Douleurs à type de coliques expulsives**
- Rarement **douleur pelvienne** ou **Altération de l'état général** signant une forme évoluée (80 % dgc stade I, 10 % stade II)
- Exceptionnellement des **métastases à distance** révélatrices.

EXAMEN CLINIQUE

- Apporte peu d'éléments au dgc
- Interrogatoire : recherche des facteurs de risque, les tares, les signes fonctionnels...
- Examen physique (pauvre) : BMI, TA, abdomen, aires ganglionnaires, examen gynécologique.

EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

- Trophicité vulvo-vaginale anormale
- col sain
- Saignement d'origine endo-utérine, leucorrhées, parfois issu de tissu tumoral par le col
- Toucher combiné au palper abd : utérus globuleux, mou, non involué chez une femme ménopausée
- Examen sein +++ (même terrain)

EXAMENS PARACLINIQUES

- **Échographie** : Examen de première intention. Par voie sus-pubienne et endovaginale. Montre un endomètre hétérogène, épais ≥ 4 mm.
Peut être complétée par une Hystéro-sonographie.
- **Hystéroscopie** : Visualise la lésion : Le + svt bourgeonnante, friable, saignant au contact.
Montre son siège et son extension
Permet de pratiquer des biopsies dirigées.
- **Biopsie + examen anapathologique** : Biopsies dirigées ou curetage biopsique de l'endomètre.

IV- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Chez une femme ménopausée :
 - Cancer du col (ou endocol si examen au spc du col nl)
 - Hyperplasie ou surtout atrophie de l'endomètre
 - Une prise irrégulière de THS
 - Une endométrite chronique
 - Cancer de l'ovaire
- Chez une femme en période d'activité génitale :
 - Causes gravidiques :
 - Grossesse extra-utérine
 - Fausse couche
 - Menace d'avortement
 - Grossesse molaire
 - Causes non gravidiques :
 - Fibromes utérins (sous-muqueux+++),
 - Adénomyose,
 - Hyperplasie de l'endomètre,
 - polype de l'endomètre,
 - Cancer du col.

V- ANATOMOPATHOLOGIE (DE LA BIOPSIE)

L'analyse anatomopathologique de la biopsie permet de :

- **Confirmer la malignité**
- **Identifier le type histologique et le grade :**
 - **type 1** : tumeurs endométriales pour lesquelles l'OMS a défini 3 grades (en fonction de l'architecture de la prolifération épithéliale maligne) :
 - grade 1 : $\leq 5\%$ de contingent indifférencié,
 - grade 2 : 6-50 % de contingent indifférencié,
 - grade 3 : $> 50\%$ de contingent indifférencié;
 - **type 2** : carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires/séreux et carcinosarcomes

Tableau 1. Comparaison des types I et II de carcinome de l'endomètre.

Caractéristiques	Type I	Type II
Pourcentage de toutes les tumeurs	80%	20%
Grading histologique	G1, G2	G3
Sous-types histologiques	Endométrioïde	Séreux, papillaire, à cellules claires, carcinosarcome
Hormonosensible	Oui	Non
Précurseurs	Hyperplasie atypique	– (Endomètre plutôt atrophique)
Habitus de la patiente	Obèse	Poids normal
Forme héréditaire	Plutôt non	Plutôt oui
Métastases	Lymphatiques	Lymphatiques plutôt, souvent péritonéales
Traitement chirurgical	Selon schéma ci-dessous	Selon schéma carcinome ovarien
Chimiothérapie	Si nécessaire selon schéma carcinome endométrial	Indication large, comme carcinome ovarien
Suivi	Voir chapitre suivi	Selon schéma carcinome ovarien
Diagnostic	En général précoce	En général stade avancé
Pronostic	Bon: survie à 5 ans selon stade jusqu'à 90%	Mauvais: survie à 5 ans 30-40%

- Après diagnostic positif : Consultation d'annonce de la maladie

VI- BILAN D'EXTENSION (Recommandations Institut national français de cancer (INCA) novembre 2010)

- **Examen clinique** : pelvien, abdominal et des aires ganglionnaires.
- **Examens d'imagerie** :
 - Le bilan d'extension locorégional repose sur l'IRM pelvienne. Elle précise :
 - Le Volume tumoral,
 - l'infiltration du myomètre
 - l'atteinte du stroma cervical
 - l'atteinte extra-utérine
 - les adénopathies pelviennes, iliaques communes, aortiques
 - la taille de l'utérus pour la voie d'abord.
 - Bilan d'extension à distance
 - TDM thoracique et une exploration hépatique (écho ou IRM) :
 - indiquées à partir du Stade 3 de la FIGO ou si N1 ou type 2 histologique.

Stade I : Tumeur limitée au corps utérin

IA Invasión du myomètre nulle ou inférieure à 50%

IB Infiltration tumorale exactement ou plus de 50% du myomètre

Stade II : Tumeur infiltrant le stroma cervical mais pas extra-utérine

Stade III : Envahissement local ou régional

-IIIA Tumeur infiltrant la séreuse ou les annexes

-IIIB Infiltration du vagin et/ ou des paramètres

-IIIC Métastases ganglionnaires pelviennes et/ ou para-aortiques

(IIIC1 Ganglions pelviens, IIIC2 Ganglions para-aortiques)

Stade IV : Tumeur infiltrant la vessie /l'intestin et/ ou métastases à distance

-IVA Muqueuse vésicale ou intestinale

-IVB Métastases à distance

NB: 80 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués au Stade I

VIII- TRAITEMENT (RECOMMANDATIONS INCA NOVEMBRE 2010)

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

• LA CHIRURGIE

- **La chirurgie est le traitement de référence d'un cancer de l'endomètre tant que le stade et l'état de la patiente le permettent.**

- Chirurgie standard = hystérectomie totale + annexectomie bilatérale

- La réalisation de gestes supplémentaires (lymphadénectomie, omentectomie) dépend du stade clinique, du type histologique et du grade.

- Voie d'abord recommandée pour les stades I = voie coelioscopique ou coeliovaginale.

- La voie vaginale exclusive est réservée aux patientes à très haut risque chirurgical.

- Laparotomie indispensable en cas de gros volume tumoral ou de conditions anatomiques particulières (échec ou contre-indication de coelioscopie, adhérence massive, etc.).

• ANATOMOPATHOLOGIE (DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE)

- La classification FIGO est une classification chirurgicale et ne sera applicable qu'une fois le geste chirurgical réalisé.

- Afin de poser l'indication d'un ttt adjuvant l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires doit permettre d'évaluer : l'infiltration du myomètre, la présence d'embolies, l'extension aux cornes, au col de l'utérus, aux annexes et le cas échéant aux ganglions, le stade, le type histologique, le grade.

• RADIOTHÉRAPIE

- Place importante dans l'arsenal thérapeutique

- Une irradiation de la tumeur peut être réalisée par **radiothérapie externe ou curiethérapie**.

• CHIMIOTHÉRAPIE

- Peu de place pour le type I

- Largement indiquée pour le type II (ttt type ovaire)

INDICATIONS :

Le cancer de l'endomètre étant le plus souvent découvert au stade I, nous détaillons dans ce cours les principes de traitement du stade I. Pour les stades plus avancés, d'autres gestes chirurgicaux (exemple : curage ganglionnaire lomboaortique, omentectomie) et des traitements adjuvants sont rajoutés en fonction du stade.

• TRAITEMENT D'UNE TUMEUR LIMITÉE AU CORPS UTÉRIN - STADES I

La voie d'abord recommandée pour les stades I est la voie cœlioscopique ou coeliovaginale.

Prise en charge thérapeutique en fonction du risque de récurrence, défini en fonction du stade, du type histologique et du grade selon la classification de l'European society for medical oncology (ESMO) publiée en 2009.

RISQUE BAS	RISQUE INTERMÉDIAIRE	RISQUE ÉLEVÉ
Stades IA grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IA, grade 3 (type 1 histologique)	Stade IB, grade 3 (type 1 histologique)
	Stade IB, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	type 2 histologique
		Stade I présentant des emboles lymphatiques

• RISQUE BAS + INTERMÉDIAIRE

- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Curiethérapie postopératoire.

• RISQUE ÉLEVÉ

- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique.
- Radiothérapie externe+Curiethérapie.
- Chimiothérapie (si type 2)

• TUMEUR ENVAHISSANT LE STROMA CERVICAL MAIS NE S'ÉTENDANT PAS AU-DELA DE L'UTERUS – STADE II:

Hystérectomie avec annexectomie bilatérale.

-Lymphadénectomie pelvienne + lomboaortique.

-Radiothérapie externe + curiethérapie.

-En cas de type 2 histologique : Omentectomie, cytologie et biopsies péritonéales + Chimiothérapie adjuvante.

Extension locale et/ou régionale (tous types histologiques)- Stades III

• SEREUSE ET/OU ANNEXES : STADE IIIA

- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique et cytologie péritonéale.

- Radiothérapie externe postopératoire et curiethérapie + chimiothérapie.

ENVAHISSEMENT VAGINAL ET/OU PARAMETRIAL : STADE IIIB

- Le traitement par radiothérapie exclusive est privilégié (Radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie).

- Chimiothérapie discutée.

- Chirurgie de la tumeur primaire discutée en cas de réponse incomplète.

• ATTEINTE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX DIAGNOSTIQUEE LORS DE L'ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE : STADE IIIC

- Radiothérapie externe postopératoire (pelvienne au stade IIIC1, pelvienne et lomboaortique au stade IIIC2), suivie d'une curiethérapie.

- Chimiothérapie adjuvante discutée.

Extension a la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance (tous types histologiques)- Stades IV

• **EXTENSION A LA MUQUEUSE VESICALE ET/OU INTESTINALE : STADE IVA**

- Radiothérapie externe pelvienne et curiethérapie.
- Chimiothérapie
- Exentération pelvienne a visée curative discutée en cas d'échec de l'irradiation.

• **METASTASES A DISTANCE INCLUANT LES METASTASES INTRA-ABDOMINALES ET/OU GANGLIONS INGUINAUX - STADE IVB**

- Chirurgie de cytoréduction complète à visée curative identique à celle réalisée dans le cancer de l'ovaire recommandée uniquement en cas de carcinose péritonéale résécable sans métastase à distance.
- Chimiothérapie
- Radiothérapie sur la tumeur primitive selon la localisation des lésions.

IX- PRONOSTIC

1. Âge Le pourcentage de formes indifférenciées et de formes inopérables augmente avec l'âge. Augmentation de la morbidité des traitements avec l'âge.
2. Opérabilité : Âge, obésité, HTA, diabète, état général, opérabilité (++++) (score ASA). La base du traitement étant chirurgicale, il s'agit d'un facteur important.
3. Stade Survie à 5 ans (pour les cancers de type I) : pour les stades I : 80 %, pour les stades II : 60 %, pour les stades III : 30 %, pour les stades IV : 10 %.
4. Degré de différenciation Il s'agit d'un facteur important. Le pronostic est d'autant plus sombre que la tumeur est peu différenciée.
5. Envahissement du myomètre Il s'agit d'un facteur primordial. La survie à 5 ans et le pourcentage de récurrences sont étroitement corrélés à l'envahissement du myomètre.
6. Atteinte ganglionnaire L'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique est étroitement corrélé au stade, au degré de différenciation et au degré de pénétration dans le myomètre et transforme un stade I en stade IIIc.
7. Type histologique : Le type II a un pronostic péjoratif.

X- SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

- La mise en place d'une surveillance après la prise en charge thérapeutique initiale est primordiale, car plus d'une patiente sur 10 récidive principalement dans les 3 premières années.
- Les récurrences s'avèrent majoritairement symptomatiques
- Signes les + fréquents de récidive : métrorragies et douleurs
- En cas de récidive : plus de 6 patientes sur 10 développent des métastases
- **Modalités (recommandations Inca 2010) :**
 - La surveillance repose sur l'examen clinique. Il comprend un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires.
 - Il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques.
- **Rythme :**
 - Tous les 6 mois, durant les 5 premières années puis annuellement.

XI- CONCLUSION

- Le cancer de l'endomètre est relativement fréquent
- Il doit être suspecté devant toute métrorragie chez une femme en périménopause encore plus chez une femme ménopausée
- La prise en charge doit être multidisciplinaire
- La chirurgie est la pierre angulaire du traitement
- La radiothérapie est devenue progressivement une arme thérapeutique quasiment incontournable

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CORPS DE L'UTÉRUS

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de:

- 1- Définir la métaplasie endométriale et en décrire des exemples.
- 2- Identifier les différents types d'hyperplasie endométriale ainsi que leur pronostic.
- 3- Enumérer les tumeurs bénignes de l'endomètre.
- 4- Différencier les 2 voies de la carcinogenèse des tumeurs de l'endomètre.
- 5- Reconnaître sur les constatations macroscopiques et microscopiques les différents types histologiques de tumeurs malignes de l'endomètre.
- 6- Reconnaître les différents types de tumeurs musculaires lisses et leur pronostic.
- 7- Identifier les facteurs histo-pronostiques des carcinomes de l'endomètre

Prérequis

- Cours d'histologie normale de l'appareil génital féminin- faculté de médecine de Tunis.
- Cours d'anatomie pathologique générale : processus tumoral- faculté médecine de Tunis.

Activités d'apprentissage

- Étude du document de base.

PLAN :

I. LES METAPLASIES DE L'ENDOMETRE

II. LES HYPERPLASIES DE L'ENDOMETRE

III. LES TUMEURS DE L'ENDOMETRE

III.1. LES TUMEURS BENIGNES DE L'ENDOMETRE

III.2. LES TUMEURS MALIGNES DE L'ENDOMETRE

III.2.1 LE CARCINOME ENDOMETRIAL

III.2.2 LE SARCOME DU STROMA ENDOMETRIAL

III.2.3 LES TUMEURS MIXTES MÜLLERIENNES

IV. LES TUMEURS DU MYOMETRE

IV.1. LES TUMEURS BENIGNES

IV.2. LES TUMEURS MALIGNES

V. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES

DES CARCINOMES DE L'ENDOMETRE

INTRODUCTION

La dernière classification de l'OMS de la pathologie tumorale du corps utérin date de 2014. Elle dresse une liste exhaustive des différentes lésions dans cette localisation.

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés et le deuxième cancer après celui du col dans les pays en voie de développement. Le carcinome endométrioïde est le type histologique le plus fréquent (80% des adénocarcinomes), il fait partie des cancers dont l'étiologie est relativement bien identifiée.

A côté des tumeurs épithéliales, les tumeurs mésenchymateuses sont dominées par le léiomyome qui est la tumeur la plus fréquente de l'utérus. Les sarcomes sont plus rares représentant 12 à 15% des cancers utérins, et dominés par les léiomyosarcomes.

1- LES MÉTAPLASIES DE L'ENDOMÈTRE

La métaplasie endométriale est une anomalie de la différenciation cellulaire caractérisée par la transformation d'un tissu en un autre tissu qui n'est habituellement pas présent dans cette localisation. Elle touche le plus souvent le compartiment épithélial mais peut aussi concerner le stroma endométrial.

Les métaplasies épithéliales de l'endomètre sont observées dans 15 à 25% des curetages de l'endomètre et n'ont pas de traduction clinique. Elles sont observées le plus souvent sur un terrain d'hyperoestrogénie.

Elles peuvent également accompagner une endométrite chronique, une irritation mécanique (stérilet) et les polypes de l'endomètre.

Le revêtement cylindrique de l'endomètre est alors remplacé par un épithélium mucosécrétant (mucineux), malpighien, cilié de type tubaire, éosinophile ou clair.

Le problème essentiel posé par les lésions métaplasiques est de ne pas les confondre avec un véritable processus néoplasique mais leur coexistence est possible.

2- LES HYPERPLASIES DE L'ENDOMETRE

Elles apparaissent au cours d'un dérèglement hormonal essentiellement une stimulation oestrogéniques excessive. L'imprégnation oestrogénique joue un rôle de promoteur au début, puis ensuite la prolifération tumorale devient oestrogéno-indépendante au fur et à mesure de la sélection des clones tumoraux.

Leur classification a fait l'objet de nombreuses controverses.

La dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2014 des hyperplasies de l'endomètre se base uniquement sur des **critères cytologiques**.

Elle distingue :

- Les hyperplasies sans atypies : Elle est définie par une **augmentation du nombre des glandes**, avec une modification du rapport glandes sur stroma (G/S variant de 1/1 à 3/1) à l'origine d'un tassement glandulaire.
- Les hyperplasies avec atypies ou néoplasie intra épithéliale endométrioïde (NIE): associent des anomalies architecturales (tassement glandulaire avec rapport glandes/stroma > 1) à des anomalies cytologiques (noyaux augmentés de taille, pléomorphes souvent nucléolés).

En effet, c'est uniquement la présence d'atypies cyto-nucléaires qui va conditionner le pronostic car le risque de développer un carcinome endométrial en cas d'hyperplasie endométriale avec atypies est de 25% contre 1 à 3% pour l'hyperplasie sans atypie.

Ainsi, il est clairement établi que la NIE est une lésion précancéreuse précurseur des adénocarcinomes endométrioïdes.

3- LES TUMEURS DE L'ENDOMETRE

3.1. LES TUMEURS BENIGNES DE L'ENDOMETRE :

Le **polype de l'endomètre** : Il est souvent pédiculé, mesurant de 0,5 cm et 3 cm. Il est constitué d'un tissu conjonctif richement vascularisé qui renferme des glandes endométriales de taille variable.

3.2. LES TUMEURS MALIGNES DE L'ENDOMETRE

Les tumeurs primitives de l'endomètre sont variées, mais peuvent être regroupées en trois grandes catégories histogénétiques : les carcinomes issus de l'épithélium endométrial, les tumeurs stromales issues du chorion cytotrophi et les tumeurs müllériennes mixtes issues à la fois de l'épithélium endométrial et du tissu mésenchymateux endométrial ou myométrial.

3.2.1 Le carcinome endometrial

* Carcinogenèse :

Deux voies de carcinogenèse endométriale ont été identifiées :

- La voie classique hormono-dépendante : **carcinome type I**, de bas grade, bien ou moyennement différencié, de type endométrioïde ou mucineux, représentant 80 à 85% des carcinomes endométriaux. Ils surviennent chez des patientes en pré-ménopause, présentant un terrain d'hyper-œstrogénie ; il s'associe dans 25% des cas à une hyperplasie atypique qui représente le précurseur de ce type de carcinome. L'inactivation du PTEN, un gène suppresseur de tumeur, est observée dans 40% des cas. Une mutation de l'oncogène Kras est présente dans 20% des cas, l'ensemble de ces anomalies génétiques, est présente dès le stade d'hyperplasie atypique.
- La voie alternative non hormono-dépendante : **carcinome de type II**. Il s'agit des carcinomes de haut grade nucléaire, souvent de type séreux, ou à cellules claires, représentant 10-15% des carcinomes de l'endomètre. Ils surviennent chez des patientes de 10 ans plus âgées que le type précédent, sans terrain de stimulation hormonale. L'endomètre est classiquement atrophique. Ils sont liés à une mutation de p53.

*Macroscopie :

L'examen macroscopique du carcinome endométrial n'est pas spécifique du type histologique. Il s'agit d'une tumeur bourgeonnante, friable, hémorragique et nécrotique. Elle est le plus souvent implantée au niveau du fond utérin. L'utérus est fréquemment augmenté de volume sauf dans certains carcinomes séreux où l'utérus reste petit, d'aspect atrophique. La tumeur endocavitaire s'étend plus ou moins dans la cavité utérine. La zone d'infiltration du myomètre est en général visible sous la forme de foyers blanchâtres.

* Types histologiques :

☐ Le carcinome endométrioïde :

Il est caractérisé par la présence d'une prolifération d'architecture glandulaire (ressemblant aux glandes endométriales), papillaire, avec ou sans composante solide. Une différenciation malpighienne peut être présente. Elle peut être kératinisante ou non. Cette composante ne doit être comptabilisée avec les zones solides pour ne pas sur-grader la tumeur.

Le **grading** du carcinome endométriode (de l'OMS) se base sur l'évaluation du pourcentage de la surface tumorale occupée de zones solides.

Grade 1	plus de 95 % de la tumeur s'organise en structures glandulaires
Grade 2	6 à 50 % de la tumeur sous forme de zones solides non malpighiennes
Grade 3	plus de 50 % de la tumeur sous forme de zones solides non malpighiennes

La présence d'atypies nucléaires importantes (>50% de la surface tumorale) : fait sur-grader le grade architectural (G1=>G2 et G2=>G3).

▣ **Le carcinome mucineux** : Il est suspectée macroscopiquement devant une consistance mucoïde ou gélatineuse de la tumeur.

C'est un carcinome constitué de cellules mucineuses occupant plus que 50% de la surface tumorale. Il s'agit d'une forme bien différenciée, dotée généralement d'un bon pronostic.

▣ **Le carcinome séreux** : il est caractérisé par une architecture papillaire complexe. Il peut s'y associer une architecture de type glandulaire ou solide. Le revêtement de ces papilles est fait de cellules au noyau volumineux centré par un nucléole proéminent et au cytoplasme peu abondant ; il dessine des houppes pseudo-papillaires se détachant à la surface. Les figures de mitoses sont nombreuses (supérieur à 10 mitoses/10 grands champs). Des calcosphérites sont observées dans 30% des cas.

▣ **Le carcinome à cellules claires** : Il s'agit d'une prolifération faite de cellules polygonales ou en clou de tapissier à cytoplasme clair (riche en glycogène) ou éosinophile et dont l'architecture est papillaire, tubulokystique ou solide. Les atypies nucléaires sont proéminentes avec un nucléole constant. Le stroma est hyalinisé. Dans 2/3 des cas, on observe des globules hyalins sous forme de globules denses éosinophiles extracellulaires.

▣ **Le carcinome mixte** : C'est un carcinome constitué d'au moins 2 types histologiques différents dont l'un est de type 2. L'association la plus fréquente est celle du carcinome séreux avec un carcinome endométriode.

▣ **Le carcinome indifférencié** : C'est un carcinome dans lequel aucune différenciation n'est constatée.

3.2.2 LE SARCOME DU STROMA ENDOMÉTRIAL :

Ce sont des tumeurs qui dérivent du mésenchyme endométrial comportant des cellules rappelant le chorion cytogène. Ce sont des tumeurs rares qui constituent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs utérines. La classification de l'OMS 2014 distingue dans le groupe des tumeurs du stroma endométrial:

- Le nodule stromal (tumeur bénigne)
- Le sarcome du stroma endométrial de bas grade
- Le sarcome du stroma endométrial de haut grade
- Le sarcome indifférencié utérin

3.2.3 LES TUMEURS MIXTES MÜLLERIENNES :

Les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses ou tumeurs müllériennes mixtes associent un contingent mésenchymateux et un contingent épithélial. En théorie, chacun des deux contingents, mésenchymateux et épithélial, peut être soit de nature bénigne, soit de nature maligne.

Le carcinosarcome ou tumeur müllérienne mixte maligne est de loin la plus fréquente de ces tumeurs. La composante épithéliale, souvent prédominante, est en général de haut grade, de type endométriode, séreux, plus rarement à cellules claires ou indifférenciée. La composante mésenchymateuse dérive d'un tissu présent à l'état normal dans le corps utérin, le plus souvent de haut grade comportant des cellules fusiformes ou polygonales avec des atypies cytonucléaires marquées et des mitoses. Cependant, dans 50 à 70% des cas, il s'y associe une composante sarcomateuse hétérologue dérivant d'un tissu non retrouvé à l'état normal dans le corps utérin (muscle strié, adipocytes, cartilage, os). Dans la plupart des cas, la tumeur infiltre profondément le myomètre. Le pronostic est très sombre.

4. LES TUMEURS DU MYOMETRE

Les tumeurs musculaires lisses, principales tumeurs conjonctives du corps utérin se définissent comme une prolifération de cellules bénignes (léiomyome) ou malignes (léiomyosarcome) présentant une différenciation musculaire lisse. Trois éléments sont à rechercher pour classer ces tumeurs en bénignes ou malignes : atypies, mitoses et nécrose tumorale. Mais la malignité est parfois difficile à établir dans certains cas de tumeurs frontières.

4-1 LE LEIOMYOME :

Le léiomyome est la tumeur utérine la plus fréquente, touchant les femmes entre 40 et 50 ans. Le plus souvent, asymptomatique.

Macroscopiquement, il est bien circonscrit, non encapsulé, de taille variable, présentant à la coupe un aspect bombé, ferme, fasciculé et blanchâtre.

Microscopiquement, il est constitué de cellules musculaires lisses fusiformes agencées en faisceaux entrecroisés. Les cellules fusiformes présentent des bordures indistinctes, un cytoplasme éosinophile, fibrillaire, un noyau allongé à extrémité émoussées ou effilées ayant une chromatine dispersée avec fin nucléole. Les mitoses sont généralement rares.

Certaines variétés histologiques de léiomyomes sont particulières histologiquement :

- Le léiomyome à cellules bizarres : présence d'atypies cyto-nucléaires marquées, mais absence de mitoses.
- Le léiomyome cellulaire, souvent mal limité, où la densité est plus importante.
- Le léiomyome mitotiquement actif dépourvu d'atypies et de nécrose mais où l'activité mitotique est importante.

4 - 2 LE LEIOMYOSARCOME :

C'est la tumeur maligne la plus fréquente du corps utérin après le carcinome endométrial.

L'examen macroscopique fournit souvent des arguments en faveur de la malignité : consistance molle, couleur grisâtre, remaniements nécrotico-hémorragiques, volume tumoral important, mauvaise limitation.

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération faite de cellules fusiformes plus ou moins disposées en faisceaux, comportant des atypies cytonucléaires marquées et de nombreuses mitoses. La nécrose tumorale est présente.

L'évolution est caractérisée par l'apparition rapide de métastases au niveau du foie et des poumons.

5- FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CARCINOMES DE L'ENDOMETRE

L'étude des facteurs histopronostiques est essentielle puisque ces facteurs sont directement liés à la survie et dictent l'attitude thérapeutique. Ils doivent être précisés dans tous les comptes-rendus anatomopathologique d'une pièce d'hystérectomie pour pathologie maligne utérine.

- **Type histologique** : Le cancer endométrial de type I est de meilleur pronostic que le carcinome de type II et le carcinome indifférencié. Les carcinomes de type II sont plus agressifs, se caractérisant par une invasion myométriale précoce et un taux de survie à 5 ans de 40%.

- **Le grading de l'OMS** : Le grading histopronostique doit être appliqué pour tout carcinome de type endométrioïde. Cependant, il est inutile de grader les carcinomes mucineux qui sont en général de grade 1 et les carcinomes de type 2 (séreux et à cellules claires) qui sont par définition de haut grade.

- **L'invasion myométriale** : L'invasion du myomètre doit être analysée avec un grand soin. En effet, en fonction du degré d'invasion, le pronostic et le traitement adju-

vant post chirurgical varient. Les tumeurs limitées à l'endomètre ou envahissant moins de la ½ de l'épaisseur myométriale sont classées stade IA.

- **Invasion vasculaire** : L'invasion vasculaire est un facteur pronostique défavorable lié à la profondeur de l'invasion myométriale et à la différenciation tumorale. Elle est observée dans plus 50% des tumeurs de haut grade. Il s'agit également d'un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire et de récurrence précoce.

- **Envahissement du col utérin** : elle augmente le risque de récurrence en l'absence de lésion extra utérine. Seule l'invasion du stroma cervical est prise en compte pour le stade II. La propagation aux glandes seule classe la tumeur en stade I.

- **L'envahissement ganglionnaire**

- **La stadification FIGO** : la survie globale s'abaisse de 83% pour les stades I à 21% pour les stades IV

QUESTION 1 : Laquelle des lésions suivantes se transforme volontiers en un carcinome ?

- A. L'endométriome.
- B. L'hyperplasie sans atypies.
- C. L'hyperplasie avec atypies.
- D. La métaplasie.
- E. Le léiomyome.

QUESTION 2 : Le carcinome endométrial de type endométrioïde :

- A. Est le type de carcinome endométrial le plus fréquent
- B. Partage avec le carcinome séreux la même voie de carcinogénèse
- C. Se développe sur des lésions d'hyperplasie atypique
- D. Est de type 1
- E. S'associe rarement à une hyperoestrogénie

QUESTION 3 : Parmi les tumeurs suivantes du corps utérin, quelles sont celles qui sont bénignes ?

- A. Nodule stromal
- B. Tumeur stromale de bas grade
- C. Léiomyome à cellules épithélioïdes
- D. Adénosarcome
- E. Adénoacanthome

Réponses :
QUESTION 1 : réponse : B
QUESTION 2 : réponse : ACD
QUESTION 3 : réponse : AC

LES MASTOPATHIES BÉNIGNES

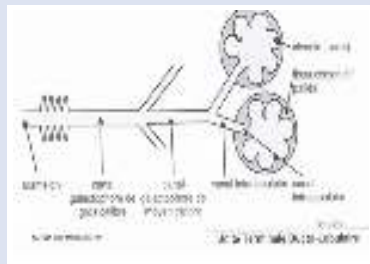
Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

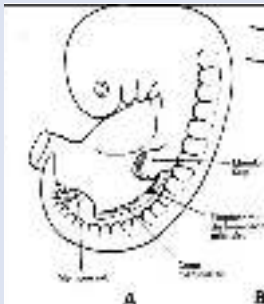
- 1- Établir chez une femme consultant pour un nodule du sein, en se basant sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires, la nature bénigne de la lésion.
- 2- Reconnaître les différentes pathologies bénignes du sein sans et à faible risque carcinologique selon leurs caractéristiques clinique, radiologique et histologique.
- 3- Reconnaître les différentes pathologies bénignes du sein à haut risque carcinologique selon leurs caractéristiques clinique, radiologique et histologique.
- 4- Argumenter la nécessité de l'examen anatomopathologique devant certaines pathologies bénignes du sein en se basant sur l'examen clinique et /ou para clinique ou selon le mode évolutif.
- 5- Planifier la prise en charge et les modalités de surveillance d'une pathologie bénigne du sein.
- 6- Établir une conduite à tenir devant un écoulement mamelonnaire.

Prérequis

- Anatomie du sein avec sa vascularisation.
- Histologie du sein.



- Embryologie.



- Modes d'action des hormones stéroïdes au niveau cellulaire.
- Physiologie du cycle menstruel.

PRÉAMBULE

Les mastopathies bénignes constituent une des pathologies les plus fréquentes chez la femme. Leur potentiel carcinologique varie d'une lésion à une autre et le faisceau d'arguments comprenant interrogatoire, examen clinique et radiologique nous permettra d'orienter la nécessité ou non d'un prélèvement à visée cytologique ou histologique.

Tâches à réaliser

- Lire les objectifs éducationnels
- Répondre à la vignette
- Étudier le document de base en intégrant les concepts clés
- Répondre aux tests d'évaluation

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE

CONCEPTS CLÉS

EXERCICE : PRÉTEST

I- PRISE EN CHARGE D'UN NODULE MAMMAIRE

1. LES DONNÉES CLINIQUES

- 1.1. Inspection
- 1.2. Palpation
- 1.3. Résultats
- 1.4. Examen général

2. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- 2.1. La mammographie
- 2.2. L'échographie
- 2.3. Étude cytologique et histologique
- 2.4. L'IRM
- 2.5. Les dosages des marqueurs tumoraux (CA 15-3 et ACE)

3. SYNTHÈSE

- 3.1. Les arguments cliniques en faveur de la malignité sont
- 3.2. Les arguments radiologiques

II- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE

1. PATHOLOGIES BÉNIGNES SANS RISQUE CARCINOLOGIQUE

- 1.1. Fibroadénome simple
- 1.2. Lipome
- 1.3. Hamartome
- 1.4. Cystostéatonecrose (ou adiponécrose)
- 1.5. Maladie de Mondor ou thrombophlébite superficielle thoracoépigastrique
- 1.6. Mastite inflammatoire

2. PATHOLOGIES BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE FAIBLE (RISQUE RELATIF 1,5 À 2)

- 2.1. Centre prolifératif d'Aschoff (CPA) ou cicatrice radiaire
- 2.2. Papillome solitaire

3. PATHOLOGIES BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE ÉLEVÉ (RISQUE RELATIF > 2)

- 3.1. Tumeurs phyllodes
- 3.2. Papillomes multiples
- 3.3. Maladie fibrokystique
- 3.4. Adénose simple, floride ou fibreuse
- 3.5. Kystes
- 3.6. Hyperplasie épithéliale

III- ÉCOULEMENTS MAMELONNAIRES

1. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCOULEMENT

2. MAMMOGRAPHIE

3. PRÉLÈVEMENT CYTOLOGIQUE

4. ÉTIOLOGIES ET TRAITEMENT

- 4.1. Écoulements aqueux
- 4.2. Écoulements purulents
- 4.3. Écoulements grumeleux
- 4.4. Écoulements séreux, sérosanguinolents ou hémorragiques
- 4.5. Résumé

IX - CONCLUSION

X - POST-TEST

SOLUTIONS DES EXERCICES

CONCEPTS CLÉS

Fondamental

1. Devant des signes cliniques et radiologiques en faveur de la bénignité, savoir rassurer la patiente et instaurer une surveillance
2. Devant des signes cliniques et radiologiques en faveur de la malignité, savoir indiquer un prélèvement pour examens cytologiques ou histologiques.

EXERCICE : PRÉTEST

Vignette clinique

Mlle A. H, 21 ans, mariée 1 enfant, ayant allaité, sans ATCD personnels ni familiaux, consulte pour masse du sein gauche. A l'examen du sein gauche, vous retrouvez un nodule de 2 cm bien limité, régulier mobile par rapport au plan profond et superficiel, sans signes cutanés.

Question 1 : Citer 3 éléments manquants à l'examen clinique ?

[Solution n° 1 p X]

Question 2 : Que proposez-vous à la patiente comme examens complémentaires ?

[Solution n° 2 p X]

Question 3 : Quelle est la pathologie mammaire bénigne la plus fréquente à cet âge ?

[Solution n° 3 p X]

Elle repose sur la confrontation des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

1. LES DONNÉES CLINIQUES :

1-Interrogatoire :

Contexte de la découverte : autopalpation, examen médical systématique, mammographie systématique, et date du dernier examen normal

Caractéristiques : signes inflammatoires, douleur, variations avec le cycle Facteurs de risque associés : Rechercher les :

- Antécédents familiaux : de cancer du sein (jeune âge de survenue, bilatéralité, multifocalité, parenté de premier degré), d'autres cancers (ovaire+++), en faveur d'une mutation génétique délétère,
- Antécédents de pathologie mammaire : en particulier mastopathie histologiquement à risque- Risque hormonal :

->Principalement l'exposition aux œstrogènes : endogènes (1^{ères} règles précoces, ménopause tardive), exogènes (prise d'une hormonothérapie substitutive prolongée au-delà de 5 ans), ->Facteurs de la vie reproductive : première grossesse tardive, pauciparité, absence d'allaitement maternel prolongé.

2-Examen physique :

L'examen des seins bilatéral comparatif, dynamique et complet avec un bon éclairage.

Femme nue jusqu'à la ceinture; bras levés puis le long du corps, assise puis couchée.

1.1. INSPECTION :

- Seins : volume, forme, symétrie,
- Mamelon : ombilication, symétrie, aspect,
- Galbe mammaire : ride spontanée ou provoquée par le changement de position, - Aspects des téguments : couleur, vascularisation, œdème.

Tuméfaction visible à jour frisant, Ombilication mamelonnaire

1.2. PALPATION :

1-2-1 : Palpation du sein :

- La femme doit être couchée sur la table d'examen. Cette position permet d'étaler le sein sur legrill costal, diminuant ainsi son épaisseur.
- L'examineur doit toujours se placer du côté du sein à palper
- La palpation se fait avec la pulpe des doigts
- La palpation cherche à détecter une zone généralement nodulaire, de consistance différente à celle du tissu mammaire (plus dure) et irrégulière. La palpation doit associer :
- Des mouvements en bandes verticales montantes et descendantes
- Des mouvements circulaires simulant les contours d'une pièce de monnaie de 50 millimes
- Des mouvements de pression

Les mamelons et les aréoles doivent être soumis à la même technique de palpation. Compléter l'examen par :

- pression légère du mamelon
- L'exploration en profondeur des seins par des mouvements de pressions d'intensité croissante pour bien apprécier les 3 plans :
 - Le plan superficiel
 - Le plan moyen
 - Le plan profond



1-2-2 : Palpation des aires ganglionnaires

Femme toujours assise face à l'examineur. Les zones à palper sont :

- Les creux sus-claviculaires doigts en crochet en arrière de la clavicule,
- Les zones infraclaviculaires.
- Les creux axillaires : palper avec les doigts en crochet les 4 faces du creux axillaire. Cette palpation doit rechercher des ganglions.



1.3. RÉSULTATS :

- Tumeur : taille, siège et côté, unique ou multiples, formes, limites, consistance, sensibilité,- connexions : peau (ride provoquée) pectoral (manœuvre d'abduction contrariée de Tillaux où la mobilisation de la tumeur adhérente au muscle).
- Pression mamelonnaire : recherche d'un écoulement provoqué.
- Ganglions : mobilité, taille, consistance

L'examen clinique des Seins est anormal si on retrouve :

- Asymétrie récente
- Anomalie de la peau : rétraction cutanée/méplat, peau d'orange, œdème, rougeur nontraumatique
- Anomalie du Mamelon : rétraction récente mamelon, eczéma du mamelon ou de l'aréole, écoulement, épaissement de la plaque aréolo-mamelonnaire- Aires ganglionnaires : adénopathies axillaires/sus-claviculaires
- Masse : Nodule, placard ou méplat

1.4. EXAMEN GÉNÉRAL

En particulier si suspicion de cancer du sein : recherche de localisation hépatique (hépatomégalie douloureuse), pulmonaire (épanchement pleural), osseuse (douleur inflammatoire progressivement croissante et douleur provoquée à la percussion).

2. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Trois examens complémentaires sont classiques :

- mammographie
- échographie mammaire
- ponction cytologique et/ou histologie.

2.1. LA MAMMOGRAPHIE

• Technique :

- 3 incidences : face profil oblique et possibilité de clichés centrés et agrandis pour une meilleure analyse focale

• Résultats :

- lecture en concluant selon la classification dérivée de l'American College of Radiology (ACR)
- comparaison des 2 seins en opposant les clichés,
- repérage et analyse d'une image tumorale : siège et taille, contours, contenu, modifications des structures voisines (peau, glande, mamelon).- recherche de microcalcifications



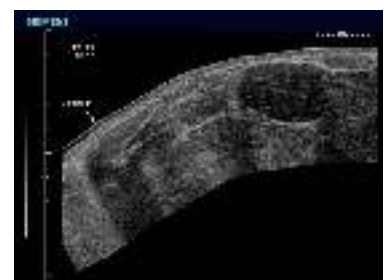
2.2. L'ÉCHOGRAPHIE

• Technique :

- Complément de mammographie (surtout si seins denses chez la femme jeune), avec des sondes à haute fréquence.

• Résultats :

- Echogénicité : transsonique avec en postérieur renforcement des échos (= liquide), hypoechogène avec cône d'ombre postérieur (= solide).
- Homogénéité
- Forme et contours : Grand axe perpendiculaire / parallèle à la peau. Structures périphériques (attiré ou respecté, couronne hyperéchogène par œdème pérutémoral).
- Rigidité au passage de la sonde,
- Possibilité de doppler associé pour étude de la vascularisation tumorale



2.3. ÉTUDE CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

La cytologie n'est interprétable que si elle est positive.

La technique de la micro biopsie du sein se fait par ponction sur un nodule palpable ou avec guidage écho- ou stéréotaxique.

La biopsie chirurgicale ou tumorectomie serait une alternative dans certains cas.



2.4. L'IRM

Elle peut être utilisée lorsque le diagnostic est difficile ou si multifocale. Elle permet la visualisation de la néo angiogenèse en cas de tumeur maligne (passage rapide du gadolinium). Elle est rassurante en l'absence de toute prise rapide de contraste : lésion bénigne sans néo-angiogenèse.

2.5. LES DOSAGES DES MARQUEURS TUMORAUX (CA 15-3 ET ACE)

Ils n'ont aucun intérêt pour le diagnostic.

3. SYNTHÈSE

Le diagnostic mammaire clinique et radiologique apporte toutefois le plus souvent au clinicien une présomption de la nature de l'anomalie et une orientation par des arguments cliniques et para cliniques

3.1. LES ARGUMENTS CLINIQUES EN FAVEUR DE LA MALIGNITÉ SONT :

- le caractère mal limité; la dureté;
- l'adhérence à la peau soit spontanée réalisant une fossette, soit lors du pincement avec signe du capiton une peau d'orange;
- l'adhérence au plan profond (muscle grand pectoral) qui se recherche par la manœuvre d'adduction contrariée de Tillaux : la mobilité du nodule en l'absence de contraction musculaire et sa fixité lors de la contraction signent l'adhérence au grand pectoral; l'existence d'adénopathies dures voire fixées.

3.2. LES ARGUMENTS RADIOLOGIQUES :

La bénignité est certaine (ACR 1 ; ACR 2) :

Absence de surveillance de l'anomalie concernée, ce qui n'empêche pas la poursuite d'un dépistage si l'âge le justifie (ex. : un kyste mastosique; un fibroadénome calcifié) La bénignité est quasi-certaine (ACR 2 ; ACR 3) :

Surveillance clinique ou radiographique afin de vérifier l'absence d'évolution (ex. : un fibroadénome chez une femme de moins de 20 ans; un placard d'allure mastosique; des microcalcifications rondes ou cupuliformes).

En cas d'anomalie palpable ou d'opacité radiologique impalpable, le risque est de méconnaître un cancer infiltrant : le délai entre les contrôles est de 3 à 4 mois durant une année. Pour les microcalcifications, le risque est de méconnaître un cancer in situ de croissance lente : le délai est de 6 à 8 mois durant 3 ans minimum.

La malignité est possible (ACR4)

Un prélèvement histologique est nécessaire : selon le degré de présomption de cancer et les possibilités de l'équipe : soit exérèse chirurgicale, soit microbiopsies.

La malignité est certaine ou probable (ACR5)

Prise en charge thérapeutique; elle débute le plus souvent par une exérèse chirurgicale avec analyse anatomopathologique extemporanée : celle-ci confirmera le diagnostic.

II- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE

1. PATHOLOGIES BÉNIGNES SANS RISQUE CARCINOLOGIQUE

1.1. FIBROADÉNOME SIMPLE

Il s'agit d'une tumeur bénigne solide à double composante épithéliale et conjonctive.

Cette pathologie touche essentiellement les femmes de moins de 40 ans et son évolution est lente. L'adénofibrome peut parfois être multiple (15 % des femmes) ou bilatéral (10 % des femmes) : c'est la polyadénofibromatose.

Cette lésion est hormonalement dépendante puisqu'elle augmente durant la grossesse et involue dès la périménopause. Le « fibroadénome géant » correspond à une taille supérieure à 5 cm et ne dégénère jamais.

Cliniquement, il s'agit d'une tumeur généralement indolore, bien circonscrite, mobile et ferme à la palpation, dont la taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres. La découverte est faite le plus souvent par la palpation. Les adénofibrome semblent plus souvent localisés dans les quadrants supéroexternes.

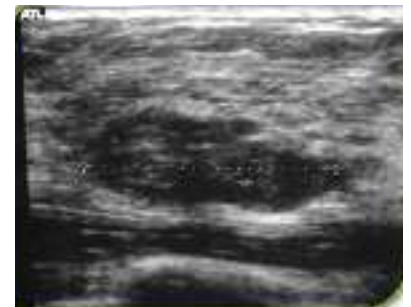
À la mammographie, on peut voir une opacité :

- ovale, régulière et homogène. Cette opacité est souvent entourée d'un halo clair ou liseré par le tissu graisseux adjacent sans l'infiltrer.
- Plus ou moins visible selon la densité du tissu mammaire

• **Calcifications (AF ancien) :** intra-tumorales, volumineuses, uniques ou multiples et parfois coralliformes



À l'échographie, on retrouve une image homogène échogène bien limitée régulière, avec renforcement postérieur, plutôt ovoïde dont le grand axe est parallèle à la paroi thoracique



Examen anatomopathologique Macroscopie :

Bien limité

Unique / multiples

Exérèse complète aisée

Histologie : prolifération mixte épithéliale et conjonctive équilibrée



1.2. LIPOME

Il s'agit d'une tumeur bénigne, généralement isolée, composée de cellules graisseuses. Cliniquement, la lésion est bien circonscrite et n'a pas toujours de traduction échographique ou mammographique.

1.3. HAMARTOME

Classiquement décrit comme une « fausse tumeur », il s'agit d'une tumeur bien circonscrite avec des éléments épithéliaux bénins, du tissu fibreux et du tissu graisseux.

On palpe cliniquement une masse indolore, arrondie, régulière et mobile qui peut mesurer de 1 à 20 cm.

Échographie mammaire : n'est pas spécifique, on retrouve des images arrondies d'échostructure hétérogène n'atténuant pas les faisceaux postérieurs. Ces images sont difficiles à dissocier du tissu environnant.



La mammographie montre une image mixte hétérogène composée de plages transparentes et de plages opaques, confluentes entourées d'un halo graisseux (aspect dit en « tranche de saucisson »).

La biopsie retrouve un tissu mammaire normal, mais organisé en nodule. La présence de tissu fibreux dans les lobules ou de tissu graisseux doit faire évoquer le diagnostic.

Évolution :

- Augmentation du volume lors de grossesse ou allaitement - Inflammation = aspect de mastite carcinomateuse
Traitement : but esthétique ou si doute diagnostic.

1.4. CYTOSTÉATONÉCROSE (OU ADIPONÉCROSE)

Survenant généralement chez la femme ménopausée, elle apparaît souvent après un traumatisme mammaire et est parfaitement bénigne.

Cliniquement, on palpe une petite masse mal limitée, parfois adhérente à la peau, arrondie et superficielle, pouvant entraîner une rétraction cutanée. Elle peut donc mimer parfaitement un cancer.

À la mammographie, on retrouve une image radiotransparente, arrondie, ou ovale, pouvant contenir quelques calcifications amorphes, rarement une image pseudo stellaire. L'échographie montre une image peu échogène sans variation du faisceau en postérieur. L'image typique retrouvée est une image claire finement cerclée en « bulle de savon ».

Échographie mammaire : image hypoéchogène, ovale ou polycyclique à contours réguliers avec calcification déclive et cône d'ombre.

La plupart du temps, l'imagerie est insuffisante pour distinguer la cytotéatonécrose d'une lésion maligne.

C'est la biopsie qui est recommandée pour faire le diagnostic et éliminer une lésion maligne.

Histologiquement, il existe des vacuoles optiquement vides, correspondant à des corps gras, avec présence de granulomes inflammatoires à leur contact.

Évolution : Lésion bénigne = saponification du tissu graisseux mammaire qui peut se résorber spontanément.

Traitement chirurgical : Tumorectomie dans un but esthétique ou si doute diagnostic.

1.5. MALADIE DE MONDOR OU THROMBOPHLÉBITE SUPERFICIELLE THORACOÉPIGASTRIQUE

Il s'agit d'une pathologie rare qui correspond à une thrombophlébite superficielle thoracoépigastrique.

Cliniquement, on palpe un cordon induré douloureux bien limité qui peut évoluer plusieurs semaines.

La connaissance de cette pathologie, rare, permet, une fois le diagnostic établi, d'éviter toute biopsie et de rassurer la patiente sur la bénignité de sa pathologie.

Le traitement repose sur l'application de pansement chaud et la prise d'anti-inflammatoires; le port d'un support (soutien-gorge ou brassière) est également recommandé.

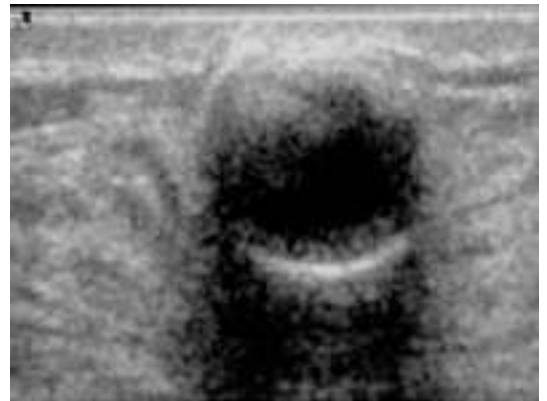
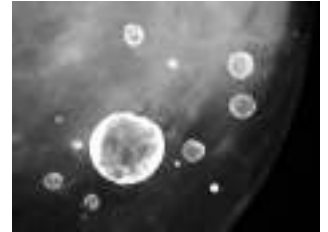
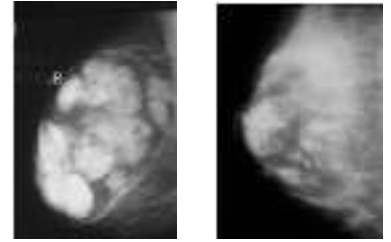
1.6. MASTITE INFLAMMATOIRE

Bénigne, la mastite inflammatoire n'est pas un facteur de risque ultérieur de cancer du sein. La forme la plus fréquente de présentation reste l'abcès. Le plus souvent, la forme aiguë est marquée par un œdème local, un érythème, des douleurs. La palpation retrouve généralement une masse plutôt mal limitée.

En cas de doute diagnostique, c'est essentiellement l'échographie qui est informative, mettant en évidence un épaissement dermique et surtout une collection.

Le traitement, quand il est chirurgical, s'applique à réaliser des biopsies au contact de la lésion.

Parmi les mastites chroniques, la mastite granulomateuse peut être d'étiologie variable : réaction à un corps étranger (silicone), infectieuse, liée à une maladie auto-immune (maladie de Wegener, sarcoidose) ou tuberculeuse. Pour la mastite tuberculeuse, le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de bacilles de Koch. On cite également la mastite chronique des diabétiques, relativement fréquente. Le traitement de ces mastites en est la résection complète associée au traitement étiologique.



2. PATHOLOGIES BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE FAIBLE (RISQUE RELATIF 1,5 À 2)

2.1. CENTRE PROLIFÉRATIF D'ASCHOFF (CPA) OU CICATRICE RADIAIRE

Il s'agit en général d'une lésion de quelques millimètres, mais elle peut revêtir un aspect plus volumineux, voire pseudo tumoral.

Clinique :

- Le plus souvent, forme radiaire ou stellaire pure : n'a pas de traduction clinique et découverte fortuite lors de la mammographie de dépistage
- plus rarement forme nodulaire : Nodule de petite taille; de consistance ferme; mobile; d'allure bénigne
- forme calcique : muette cliniquement

Mammographie :

forme radiaire ou stellaire pure : densité asymétrique ou distorsion architecturale. Avec des spicules plus fines et plus longues que ceux d'un carcinome.

En effet, les lésions cliniques sont petites (< 10 mm) et souvent non palpables. C'est la plus fréquente lésion de cette catégorie; le RR de cancer est de 1,5 à 2. Il s'agit d'un diagnostic différentiel de cancer, mais il est bénin dans 60 % des cas.

Forme nodulostellaire : Opacité arrondie ou ovale, homogène entourée de fins spicules

Parfois opacité hétérogène mal limitée évoquant un carcinome

Forme calcique : Microcalcification isolée ou associée à l'image stellaire ou nodulostellaire

Ou microcalcification groupée en petits foyers suspects



Échographie mammaire :-Pas de syndrome de masse, image hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur

-Image hyperéchogène atténuant les faisceaux postérieurs

À l'histologie, une lésion stellaire est retrouvée, dont le centre est scléreux (fibrohyalin et élastosique) avec en périphérie des lésions d'adénose et d'hyperplasie épithéliale formant une couronne à disposition radiaire.

Traitement : L'exérèse chirurgicale doit rester le traitement de référence : Repérage par harpon, tumorectomie, et examen anatomopathologique rigoureux.

Évolution : Dégénérescence possible découverte sur la pièce histologique sous forme d'adénocarcinome tubuleux bien différencié.

2.2. PAPILLOME SOLITAIRE

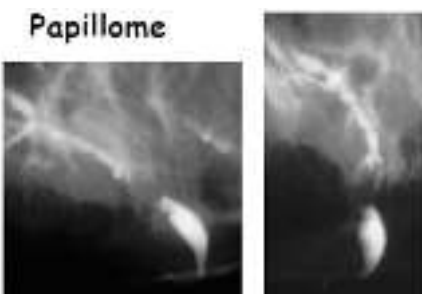
Deux formes de papillomes sont à différencier : le papillome dit «solitaire» et les papillomes multiples.

Le papillome solitaire est une tumeur bénigne qui survient généralement après la ménopause (âge moyen 60 ans). Le plus souvent, cette tumeur est rétroaréolaire (papillome proximal). Sa présentation clinique habituelle est donc un écoulement spontané.

Échographie mammaire



Mammographie/ galactographie :



Examen anatomopathologique



Histologiquement, elle correspond à une formation arborescente constituée de papilles à axes conjonctifs fibreux par endroits épais, sclérohyalins parfois coalescents. Le seul traitement qui permet de séparer les lésions papillaires bénignes des lésions papillaires malignes est la mise en évidence d'une assise myoépithéliale nette dans les lésions bénignes. Cette règle fonctionne indépendamment de la taille, du nombre ou du siège des lésions papillaires. Traitement : L'exérèse chirurgicale de ces lésions est donc nécessaire.

3. PATHOLOGIES BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE ÉLEVÉ (RISQUE RELATIF > 2)

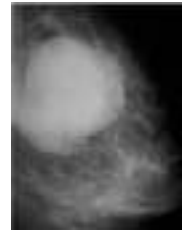
3.1. TUMEURS PHYLLODES

Il s'agit d'une double prolifération épithéliale et conjonctive avec une plus grande cellularité de la composante conjonctive. C'est une tumeur fibroépithéliale, proche du fibroadénome, mais il existe une hyperplasie stromale.

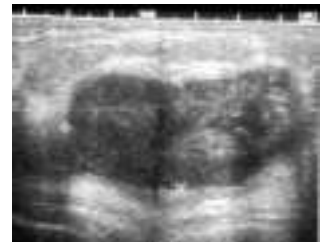
Les tumeurs phyllodes peuvent survenir à tous les âges, avec un pic de fréquence vers 45 ans. La présentation clinique est une masse arrondie, parfois bosselée, bien circonscrite, ferme, mobile, et de taille très variable. Leur croissance est rapide entraînant parfois une augmentation importante du volume mammaire. Unique dans 85 % des cas.



Mammographie : dense, homogène, bien limitée, arrondie/polycyclique, taille superposable à la taille clinique, liseré graisseux de sécurité



Échographie mammaire : Image ovale ou polylobée échogène à limites plus ou moins nettes avec renforcement postérieur



Examen anatomopathologique : Classification selon l'OMS en 3 grades

Le grade histopronostique est établi sur l'association de plusieurs facteurs histologiques péjoratifs. La malignité et l'évolution sont prédites sur l'association de plusieurs de ces facteurs.

G I : T bénignes (Absence de récurrence si exérèse totale)

G II : T borderline

G III : T maligne ou sarcome phyllode, risque de métastases évalué à 25 % à 3 ans.



Évolution :

- Récurrence dans 30 % des cas, dépend du grade et de la qualité de l'exérèse - Risque de malignité et de métastase (voie hématogène) +++ grade 3.

Traitement : Toute tumeur phyllode devrait être complètement excisée avec marges de sécurité suffisantes afin de s'assurer de l'absence d'éléments de malignité et de récurrence. Pas de curage dans les tumeurs phyllodes grade 3, car non lymphophile.

3.2. PAPILLOMES MULTIPLES

Ils sont définis comme la présence d'au moins cinq papillomes distincts. Atteignant les femmes plus jeunes, ils peuvent être le siège d'hyperplasie épithéliale.

Cliniquement : Il s'agit de masses généralement palpables, situées plutôt en périphérie du sein. Leur potentiel carcinologique, dont le mécanisme est mal connu, nécessite l'exploration du sein controlatéral. De plus, du fait de leur caractère le plus souvent familial, leur prise en charge nécessite un suivi rapproché de la patiente et un dépistage de la famille.

3.3. MALADIE FIBROKYSTIQUE

Il s'agit d'une association plus ou moins complexe en quantité variable de lésions bénignes : kystes, microkystes, adénose, fibrose ± papillomes. L'âge moyen est 35-40 ans. Cette maladie est en relation avec les hormones avec un risque augmenté en cas de nulliparité ou de ménopause tardive.

C'est un facteur de risque de cancer du sein.

L'imagerie varie entre des lésions de fibrose ou de kyste en fonction de l'expression clinique.

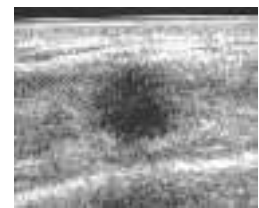
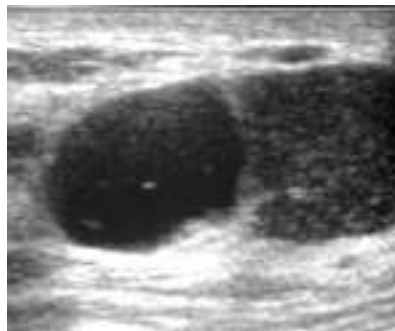
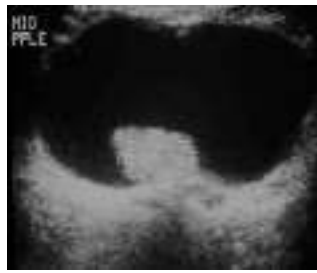
3.4. ADÉNOSE SIMPLE, FLORIDE OU FIBREUSE

Même si l'adénose est considérée comme bénigne, il existe un potentiel d'évolution vers le carcinome invasif. Elle a également tendance à récidiver en cas d'exérèse incomplète.

3.5. KYSTES

C'est la forme de présentation la plus fréquente : un tiers des femmes de 30 à 50 ans ont des kystes aux seins ; très fréquents vers 30-40 ans, ils peuvent diminuer à la ménopause. Ils sont liés à la dilatation d'un canal ou d'un lobule, formant un kyste.

Échographie mammaire : Image anéchogène à paroi fine régulière à contenu anéchogène ou peu échogène, à limites nettes. Les bords flous mal limités, les images intrakystiques indiquent une cytologie.



Un kyste qui persiste malgré l'aspiration, cliniquement ou radiologiquement, doit être opéré. Il en est de même pour tous les kystes complexes (même non palpables), afin d'éliminer une malignité. Enfin, en cas d'anomalie à la cytologie, on réalise également l'exérèse chirurgicale du kyste.

3.6. HYPERPLASIE ÉPITHÉLIALE

Elle n'a pas de traduction clinique ou en imagerie. Toutefois, les atypies épithéliales seraient retrouvées dans 15 à 34 % des biopsies réalisées pour microcalcifications. Son incidence au sein des pathologies bénignes du sein serait de 4 %.

L'hyperplasie atypique est connue comme un facteur de risque important de développement d'un carcinome.

III- ÉCOULEMENTS MAMELONNAIRES

1. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCOULEMENT

ÉLIMINER UNE GALACTORRHÉE

Il s'agit d'un écoulement laiteux bilatéral, spontané, pluricanalaire.

Il faut alors :

- éliminer la notion de grossesse actuelle ou récente, une galactorrhée physiologique peut persister 6 à 8 mois après la fin de la lactation ;
- éliminer une prise médicamenteuse : neuroleptiques (Dogmatil®), méthyldopa, phénothiazines, amphétamines, anti-ulcéreux (Tagamet®)- doser la prolactine plasmatique en début de cycle.

ÉCOULEMENTS BILATÉRAUX

Ils sont souvent anciens, intermittents, lactescents, crémeux, marron parfois vert foncés. Ils ne sont pas suspects.

La mammographie ne montrera aucune image suspecte.

À l'échographie, on voit souvent des dilatations des galactophores sous la plaque aérolomamelonnaire. Il s'agit d'une galactophorite ectasique au stade sécrétant.

Il n'y a pas de traitement efficace. Il faut surveiller cliniquement la malade, car l'évolution vers la rétraction du mamelon et l'apparition d'épisodes inflammatoires peut se faire.

ÉCOULEMENTS UNILATÉRAUX

Ils sont plus suspects, surtout s'ils sont sanglants.

L'examen clinique doit repérer par la palpation la zone pathologique. La pression de cette zone qui fait sourdre le liquide est un temps essentiel. On palpera, la main à plat, quadrant par quadrant, pour bien repérer cette zone et la noter sur le schéma. On recherchera bien sûr une tumeur associée et on explorera les aires ganglionnaires.

L'écoulement, qu'il soit uni- ou pluricanalaire sera recueilli par une compresse et, en fonction de la coloration observée, classé en trois catégories :

- Séreux : sécrétion liquide aqueuse ou jaune paille translucide ;
- Grumeleux, épais, orangé ou puriforme ;
- Sérosanguinolent ou sanglant.



2. MAMMOGRAPHIE

Elle permet le dépistage d'une anomalie non palpable : petite opacité, désorganisation de la trame foyer de microcalcifications,

3. PRÉLÈVEMENT CYTOLOGIQUE

Il sera fait directement par apposition d'une lame que l'on frotte sur la goutte issue du mamelon en évitant de toucher la peau. Il faut exprimer la glande et prélever les dernières gouttes plus riches en cellules. La fixation en sera immédiate. En pratique, l'exérèse étant souvent indispensable.

4. ÉTIOLOGIES ET TRAITEMENT

4.1. ÉCOULEMENTS AQUEUX

Ils sont assez rares. Ils peuvent être dus à une dystrophie kystique bénigne des galactophores, à un papillome intragalactophorique ou à un cancer. L'exérèse chirurgicale est indispensable.

4.2. ÉCOULEMENTS PURULENTS

Ils témoignent d'une infection de l'arbre galactophorique aigu ou chronique. Ils réagissent bien aux antibiotiques; en cas d'échec, d'abcès ou de tumeur sous-aréolaire associée, l'exérèse chirurgicale s'impose.

4.3. ÉCOULEMENTS GRUMELEUX

Ils sont liés à une dilatation des galactophores (ectasie ou galactophorite ectasiente). Ils s'accompagnent en général d'une rétraction du mamelon, d'une brûlure et d'un prurit de celui-ci. Il n'y a pas de sang dans l'écoulement. Des modifications inflammatoires de la fibrose vont former une petite tuméfaction sous-aréolaire qui peut être suspecte.

Il faut conseiller :

- Un traitement antibiotique;
- Une toilette du mamelon avec un antiseptique doux mis à l'extrémité d'un coton-tige.

Chez la femme jeune, ce traitement est en général suffisant, mais s'il persiste une tumeur palpable, si l'écoulement devient sanglant, il faut intervenir. C'est encore plus vrai chez la femme ménopausée.

4.4. ÉCOULEMENTS SÉREUX, SÉROSANGUINOLENTS OU HÉMORRAGIQUES

Ils peuvent être dus à un papillome bénin intracanalair, à une dilatation des galactophores, mais aussi à un cancer, surtout après 50 ans; qu'il y ait ou non une masse palpable associée, il faut intervenir. L'injection de bleu dans le canal qui coule permet de faire l'exérèse de toute la zone suspecte.

4.5. RÉSUMÉ

85 % au moins des écoulements uni ou paucicanalaires opérés sont liés à une pathologie bénigne; On opérera :

- Tous les écoulements dont l'un des éléments du bilan est anormal;
- Tous les écoulements sanglants, spontanés ou provoqués;
- Les écoulements spontanés séreux apparaissant après 40 ans, même si la clinique, la radiologie et la cytologie sont négatives.

Peuvent être surveillés :

- Les écoulements provoqués autres que sanglants, dont le bilan est négatif;
- Les écoulements spontanés séreux ou épais avant 40 ans dont le bilan est négatif.

La surveillance, quand elle est décidée, comportera un contrôle clinique semestriel avec cytologie. La mammographie pourra être demandée tous les 2 à 5 ans, selon l'âge, les facteurs de risque éventuellement associés à la lisibilité des clichés.

Il n'y a pas de traitement médical.

CONCLUSION

Il est essentiel de bien distinguer qu'il y a au sein de ce groupe des lésions purement bénignes, mais aussi un panel de lésions à risque plus ou moins important de cancer du sein

L'adénofibrome, l'adénome papillaire, le lipome, l'hamartome, l'adiponécrose et les mastites inflammatoires sont les pathologies bénignes sans risque carcinologique sont les plus fréquentes.

Les cicatrices radiaires et les papillomes solitaires sont des pathologies bénignes à faible risque de dégénérescence carcinologique.

Les tumeurs phyllodes et les papillomes multiples sont des pathologies bénignes à risque carcinologique élevé.

La maladie fibrokystique englobe des lésions différentes (telles que l'adénose, les kystes) plus ou moins associées; seule l'analyse anatomopathologique peut affirmer son diagnostic.

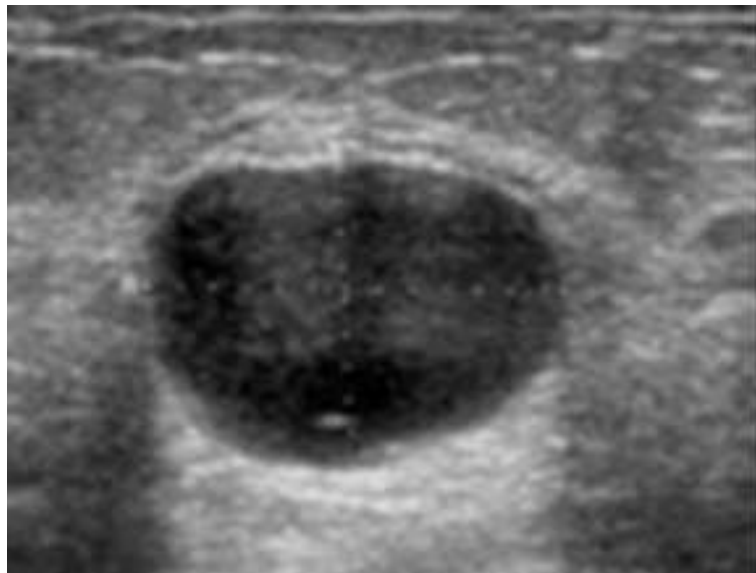
L'hyperplasie atypique est connue comme un facteur de risque important de développement d'un carcinome. Son exérèse complète est donc indispensable.

ÉVALUATION FORMATIVE

Exercice 1

Mlle B.W, 24 ans, consulte pour un nodule du sein de 3 cm. Elle ramène son échographie mammaire

[Solution n° 4 p 29]



1-Interprétez-la.

Ressources annexes

Réponses :

Question 1 - page X

- l'examen des aires ganglionnaires
- la recherche d'un écoulement mamelonnaire provoqué
- l'examen du sein controlatéral

Question 2 - page X

- Échographie mammaire
- Mammographie

Question 3 - page X

Le fibroadénome du sein.

Exercice 1 - page X

Image anéchogène, ronde régulière à paroi fine, limites nettes et régulière atténuant les échos en postérieur

Feedback

2-Quel est le diagnostic le plus probable

Kyste mammaire

ANATOMIE PATHOLOGIE MAMMAIRE

1^{ère} PARTIE : PATHOLOGIE MAMMAIRE BENIGNE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Connaître les principales lésions inflammatoires du sein
- 2) Connaître les lésions élémentaires de la dystrophie mammaire
- 3) Décrire les principales tumeurs bénignes du sein

Prérequis

Cours d'histologie normale de la glande mammaire : Faculté de Médecine de Tunis

Cours d'Anatomie pathologique générale: L'inflammation- Faculté de Médecine de Tunis.

Cours d'Anatomie pathologique générale : processus tumoral- Faculté de Médecine de Tunis.

1- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

2- MALFORMATIONS

3- LESIONS INFLAMMATOIRES

- 3-1 Mastite aiguë et abcès du sein
- 3-2 Tuberculose mammaire
- 3-3 Mastite granulomateuse idiopathique
- 3-4 Stéatonecrose
- 3-5 Galactophorite ectasiant

4- DYSTROPHIE MAMMAIRE

5- TUMEURS BENIGNES DU SEIN

- 5-1 Adénome
- 5-2 Adénofibrome
- 5-3 Tumeur phyllode
- 5-4 Autres tumeurs bénignes

INTRODUCTION

La pathologie mammaire est dominée par le cancer du sein qui est le cancer le plus fréquent chez la femme.

Mais le sein peut être le siège d'autres affections non cancéreuses, d'ailleurs plus fréquentes, de nature inflammatoire, dystrophique ou tumorale bénigne.

Dans le cadre de la pathologie bénigne, les lésions dystrophiques occupent une place de choix du fait de leur fréquence, de leur complexité morphologique et du potentiel de cancérisation pour certaines d'entre elles.

1- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Embryologiquement, le sein est un dérivé ectodermique de même origine que les glandes sudoripares et salivaires ce qui explique la présence d'une pathologie commune entre le sein et ces deux organes.

Histologiquement : le sein est constitué de canaux galactophores qui se ramifient en «grappe» pour aboutir au niveau distal à l'unité terminale ductulo-lobulaire. Celle-ci est entourée de tissu conjonctif interstitiel, sensible aux incitations hormonales, appelé tissu palléal.

2- MALFORMATIONS

Parmi les différentes malformations la polymastie est la plus fréquente, les autres malformations telles que l'amastie (absence totale de sein) sont exceptionnelles.

La polymastie est définie par l'existence de seins surnuméraires qui siègent obligatoirement le long d'une ligne para-médiane (appelée bande mammaire) allant du creux axillaire au creux inguinal en passant par le sein.

Sur le plan anatomo-pathologique : il peut s'agir de quelques lobules mammaire sous cutanés ou de tout un sein avec un mamelon et une aréole.

3- INFLAMMATIONS

3-1- MASTITE AIGÜE ET ABCÈS DU SEIN

- C'est la lésion inflammatoire la plus fréquente.
- Elle est due à des germes pathogènes tels que le staphylocoque.
- En cas de biopsie, l'examen histologique montre une infiltration du tissu mammaire par des polynucléaires neutrophiles. L'abcès réalise une cavité remplie de sécrétion, de produit de nécrose et de polynucléaires neutrophiles altérés.

3-2- TUBERCULOSE MAMMAIRE

C'est une affection rare même en Tunisie où la tuberculose est encore endémique. Elle est souvent unilatérale, rarement associée à une tuberculose pulmonaire

Macroscopiquement : il s'agit d'un placard induré blanc jaunâtre, parfois on peut trouver des foyers de nécrose blanchâtre évoquant d'emblée la nécrose caséeuse.

Histologiquement : dans les lésions typiques, on retrouve des granulomes tuberculeux avec de la nécrose caséeuse centrale entourée de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de type Langhans avec une couronne lymphocytaire périphérique.

Le principal diagnostic différentiel histologique se pose avec la mastite granulomateuse. La sarcoïdose mammaire est plus rare et ne comporte pas de nécrose caséeuse.

3-3 MASTITE GRANULOMATEUSE IDIOPATHIQUE

La mastite granulomateuse est une pathologie bénigne rare du sein qui simule cliniquement et radiologiquement un cancer du sein. C'est une lésion amicrobienne se manifestant sur le plan anatomopathologique par une inflammation chronique non spécifique épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséeuse.

C'est un diagnostic d'élimination ; Il faut éliminer en particulier une tuberculose mammaire.

3-4 STEATONECROSE

Définition : c'est une lésion pseudo-tumorale liée à la destruction du tissu adipeux sous l'effet d'un traumatisme.

La lésion comporte deux phases évolutives :

- une phase précoce dans les jours qui suivent le traumatisme ou le diagnostic est le plus souvent facile par la notion de traumatisme.
- une phase tardive cicatricielle où le diagnostic est difficile car la notion de traumatisme est souvent oubliée et la lésion évoque le plus souvent cliniquement et radiologiquement un cancer.
- Anatomie pathologique :
 - Dans la phase précoce, macroscopiquement, il s'agit d'un placard mou jaunâtre, en général de siège superficiel sous cutané. Histologiquement, les adipocytes détruits libèrent des lipides constituant des vacuoles de taille variable entourées de cellules géantes et de cellules spumeuses sans cellules épithélioïdes.
 - Dans la phase cicatricielle, le foyer pathologique est rétracté, scléreux, ferme et à contours irréguliers. Histologiquement, on trouve un infiltrat inflammatoire faite d'histiocytes, de lymphocytes et de plasmocytes associé à une fibrose plus ou moins abondante.

3-5 GALACTOPHORITE ECTASIANTE

Définition : lésion inflammatoire caractérisée par la dilatation des galactophores avec fibrose de leur paroi et infiltration inflammatoire péri-canalair. La lésion touche essentiellement les galactophores principaux sous aréolaires.

Macroscopiquement, les galactophores sont dilatés contenant une substance crémeuse grisâtre qui est mieux visible si on appuie sur la pièce opératoire.

Histologiquement, les galactophores dilatés montrent un revêtement épithélial parfois abrasé. La paroi est épaissie par une sclérose entourée d'un manchon de cellules lymphocytaires et plasmocytaires.

4- DYSTROPHIE MAMMAIRE

Synonyme : Dystrophie fibro-kystique.

Définition : C'est une lésion bénigne qui reflète un trouble de la trophicité de la glande mammaire qui dépend essentiellement de facteurs hormonaux. Elle intéresse à la fois le tissu palléal et la composante épithéliale.

Macroscopiquement, la lésion se traduit par une intrication de kystes sous tension à contenu citrin et de foyers denses blanchâtres fibreux. Les kystes résultent de la distension des canaux terminaux des lobules souvent en rapport avec un défaut de résorption.

Histologiquement : Cette lésion est complexe. Elle associe les éléments suivants: fibrose, dilation kystique des canaux, hyperplasie épithéliale lobulaire (adénose) et hyperplasie épithéliale canalaire (épithéliose).

L'un ou l'autre de ces éléments peut être prédominant :

- Les kystes sont tapissés par un épithélium aplati ou végétant qui peut subir une métaplasie apocrine (c-à-d les cellules épithéliales deviennent identiques aux cellules qui tapissent les glandes sudoripares de type apocrine ; elles montrent un cytoplasme abondant granuleux éosinophile et un noyau rond nucléolé).

- Les kystes peuvent se rompre, l'épithélium est alors détruit et remplacé par une réaction inflammatoire granulomateuse.

- Hyperplasie épithéliale canalaire. Synonyme : Epithéliose

- Définition : Prolifération de cellules épithéliales bénignes qui tend à combler la lumière des canaux galactophores. Au niveau des gros canaux, on peut voir des papilles épithéliales plus ou moins cohésives aboutissant à la formation de véritables papillomes intra-canaux. On distingue selon l'importance des lésions : des formes légères, modérées et sévères. La présence d'atypies cellulaires définit l'hyperplasie canalaire atypique qui est une lésion frontière (assez proche du carcinome canalaire in situ).

- Adénose :

Définition : multiplication du nombre des lobules avec hyperplasie de leurs constituants (cellules épithéliales et myoépithéliales et tissu conjonctif palléal).

Cette hyperplasie peut être harmonieuse réalisant une adénose simple ou prédominer sur l'un des constituants réalisant une adénose sclérosante (fibrose marquée du tissu palléal)

La présence d'une hyperplasie épithéliale obstruant la lumière des lobules définit l'hyperplasie lobulaire atypique qui est une lésion frontière (assez proche du carcinome lobulaire in situ).

Sur le plan évolutif : c'est une affection bénigne, mais certaines lésions élémentaires peuvent constituer un facteur de risque d'apparition du cancer. D'où la nécessité d'une surveillance régulière des malades présentant ces lésions.

Schématiquement, ce risque est actuellement estimé comme :

- nul pour les kystes simples, la métaplasie apocrine, l'adénose et l'épithéliose légère.

- multiplié par 2 à 5 fois pour les papillomes, l'adénose sclérosante, l'épithéliose canalaire modérée, sévère, atypique et l'hyperplasie lobulaire atypique.

Ce risque est plus important s'il y a une notion de cancer du sein familial.

5- TUMEURS BENIGNES DU SEIN

Les tumeurs du sein, qu'elles soient bénignes ou malignes, peuvent naître à partir de l'un des constituants tissulaires: épithélial, conjonctif, ou les deux à la fois.

Elles peuvent être épithéliales (les adénomes), conjonctives (les lipomes) ou plus fréquemment mixtes épithéliales et conjonctives (adénofibromes).

5-1 ADENOME TUBULEUX :

Il s'agit souvent de femmes jeunes.

- Macroscopie : il s'agit d'un nodule bien limité, mesurant quelques centimètres de diamètre.

- Histologie : la tumeur est faite d'une multiplication de petits tubes réguliers tapissés par une double couche cellulaire régulière.

C'est une lésion bénigne.

Pas de récurrence en cas d'excision complète.

5-2 ADENOME LACTANT :

Se voit surtout au moment de la grossesse et durant l'allaitement.

- Macroscopie : il s'agit d'un nodule bien limité, mesurant quelques centimètres de diamètre.

- Histologie : la tumeur est faite d'une multiplication de canaux terminaux avec souvent un aspect alvéolaire de ces derniers

qui sont tapissés par un épithélium sécrétoire.

C'est une lésion bénigne. Pas de récurrence en cas d'excision complète.

5-3 ADENOFIBROME :

C'est la tumeur la plus fréquente du sein.

Affecte préférentiellement les femmes jeunes (âge moyen entre 20 et 30 ans).

- Macroscopie : il s'agit d'une tumeur nodulaire bien limitée souvent de petite taille mesurant quelques centimètres de diamètre. Elle peut être volumineuse (jusqu'à 15-20 cm) surtout lorsqu'elle survient chez des adolescentes : c'est l'adénofibrome géant ou adénofibrome juvénile.

- Histologie : la prolifération est faite de canaux galactophores accompagnés d'une prolifération conjonctive fibroblastique. Les proportions de la composante épithéliale et conjonctive sont variables d'une tumeur à une autre.

L'adénofibrome est une lésion bénigne qui n'augmente pas le risque de cancer.

5-4 TUMEUR PHYLLODE BENIGNE :

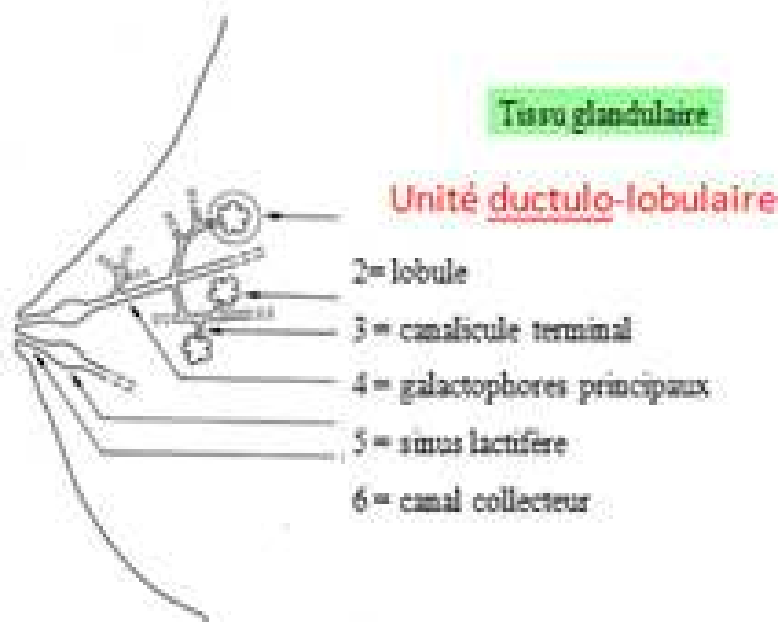
C'est une tumeur fibro-épithéliale qui est souvent bien limitée mais généralement plus volumineuse que l'adénofibrome. Son nom provient de son caractère macroscopique foliacé particulier qui évoque parfois des feuilles nervurées.

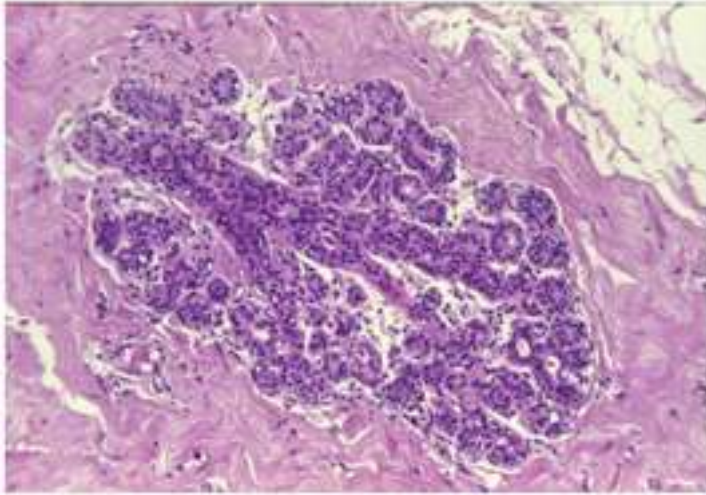
Elle rappelle l'adénofibrome mais elle en diffère par une augmentation du nombre des cellules de la composante conjonctive. Leur distinction est de ce fait parfois difficile.

Sur le plan évolutif, les tumeurs phyllodes bénignes récidivent plus fréquemment que l'adénofibrome.

5-5 AUTRES TUMEURS BENIGNES :

Il s'agit habituellement de tumeurs nées à partir de la composante conjonctive non spécifique du sein : il peut s'agir de lipome ou de léiomyome. Quant au diagnostic d'angiome, il faut toujours être vigilant avant de le poser car au niveau du sein les tumeurs vasculaires sont des angiosarcomes bien différenciés jusqu'à preuve du contraire surtout quand ils sont étendus et profonds.





Unité ductulo-lobulaire



Stéatonecrose



Adénofibrome



Dystrophie fibrokystique

ÉVALUATION FORMATIVE

Question 1 :

Parmi les lésions élémentaires suivantes de la dystrophie mammaire, laquelle (ou lesquelles) constitue (nt) un facteur de risque de cancérisation ?

- 1- La fibrose.
- 2- Les atypies cellulaires.
- 3- L'épithéliose sévère.
- 4- L'adénose.
- 5- La métaplasie apocrine du revêtement épithélial des canaux.

Question 2 :

Citer un élément morphologique permettant de distinguer une tumeur phyllode bénigne d'un adénofibrome ?

Réponses :
Q1 : 2, 3
Q2 : - Macroscopiquement : l'aspect foliacé
- Microscopiquement : la cellularité de la composante
Conjonctive

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire les principales caractéristiques morphologiques des carcinomes mammaires non infiltrants ou in situ
- 2- Décrire les principaux caractères macroscopiques du carcinome mammaire infiltrant
- 3- Décrire brièvement les 2 principales formes histologiques du carcinome infiltrant du sein
- 4- Connaître les autres formes histologiques du carcinome infiltrant du sein
- 5- Connaître les 3 paramètres morphologiques nécessaires pour l'établissement du grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR)
- 6- Expliquer le mode d'extension locorégionale du cancer du sein
- 7- Citer les principales voies d'extension lymphatique du cancer du sein
- 8- Citer les principales localisations métastatiques du cancer du sein

Prérequis

Cours d'anatomie pathologique générale : Processus tumoral- Faculté de Médecine de Tunis.

Activités d'apprentissage

- Étude du document de base
- Atlas en couleurs d'histopathologie mammaire : M.Trojani, Editions Maloine

PLAN

- | | |
|--|--|
| 1- LES CARCINOMES | 2- FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CARCINOMES MAMMAIRES |
| 1-1 Carcinomes non infiltrants | 3- EXTENSION ANATOMIQUE DE LA MALADIE |
| 1-1-1 Carcinome canalaire in situ | 3-1 Extension au niveau du sein |
| 1-1-2 Carcinome lobulaire in situ | 3-2 Extension lymphatique |
| 1-2 Carcinomes infiltrants | 3-3 Extension métastatique |
| 1-2-1 Carcinome infiltrant de type non spécifique | 3-4 Extension au sein controlatéral |
| 1-2-2 Carcinome lobulaire infiltrant | 4- LES TUMEURS MALIGNES NON CARCINOMATEUSES |
| 1-2-3 Autres types de carcinomes | 4-1 Tumeur phyllode maligne |
| 1-2-4 Formes anatomo-cliniques particulières | 4-2 Sarcomes |
| 1-2-5 Classification moléculaire des cancers du sein | 4-3 Lymphome malin primitif |
| | 5- LES METASTASES MAMMAIRES |

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et reste une des principales causes de mortalité par cancer. Il est dominé par les carcinomes qui se caractérisent par une vaste hétérogénéité morphologique, biologique et réponse thérapeutique.

L'examen anatomopathologique joue un rôle primordial à chaque étape de la maladie ; il permet de confirmer le diagnostic, d'établir les facteurs histopronostiques et les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Le traitement choisi tente d'éradiquer le cancer sans surtraiter les patientes leur évitant les effets iatrogènes de certains traitements.

1- LES CARCINOMES :

Ils représentent la majorité des tumeurs malignes du sein.

Ils naissent à partir du revêtement épithélial des canaux et des lobules et plus particulièrement à partir des éléments de l'unité terminale ducto-lobulaire.

En fonction de leur caractère in situ ou infiltrant, on définit 2 grands groupes de carcinomes : les carcinomes in situ ou carcinomes non infiltrants et les carcinomes infiltrants.

1-1 CARCINOMES NON INFILTRANTS :

Frange de la pathologie mammaire située entre les hyperplasies épithéliales et les cancers invasifs authentiques. C'est une prolifération de cellules ayant toutes les caractéristiques cytologiques de malignité mais qui reste enclose dans la lumière du canal ou du lobule sans dépasser la membrane basale ni infiltrer le tissu conjonctif adjacent+++.

Forme de très bon pronostic puisque leur potentiel métastatique est nul.

Schématiquement, selon qu'ils prennent naissance dans les lobules ou les canaux on distingue 2 types : le carcinome canalaire in situ et le carcinome lobulaire in situ.

1-1.1 CARCINOME CANALAIRE IN SITU :

Le carcinome canalaire in situ ou carcinome intracanaire représente entre 3 et 35% de l'ensemble des cancers du sein. Cette variation dans la fréquence est due à la pratique ou non du dépistage du cancer du sein par mammographie.

Sur le plan histologique : la membrane basale des canaux est par définition toujours intacte. La prolifération tumorale peut reproduire plusieurs variétés morphologiques, souvent plus ou moins intriquées : papillaire, cribriforme, massive ou comédocarcinome. Dans cette dernière forme le centre du canal tumoral est occupé par une nécrose souvent calcifiée, qui se traduit à la mammographie par des microcalcifications et sur la pièce macroscopique par la présence de comédons surtout à la pression de la pièce opératoire.

Le carcinome intracanaire est multicentrique dans le même sein dans près du tiers des cas, et bilatéral dans 10 à 20% des cas. Ce caractère multicentrique entraîne une attitude thérapeutique qui doit parfois prendre en compte la totalité de la glande mammaire sans toucher aux ganglions.

Un index pronostique a été proposé pour aider aux choix thérapeutiques. Cet index de Van Nuys tient compte de la taille de la lésion, la mesure de la marge d'exérèse et le grade.

1-1.2 CARCINOME LOBULAIRE IN SITU ET NÉOPLASIE INTRA-LOBULAIRE :

Contrairement au carcinome intracanaire, le carcinome lobulaire in situ évolue moins fréquemment vers un carcinome infiltrant et pose beaucoup de difficultés de diagnostic différentiel avec les hyperplasies lobulaires d'où la tendance de regrouper ces lésions dans le cadre commun des néoplasies lobulaires.

Le carcinome lobulaire in situ représente moins de 1% des cancers du sein.

Il n'est pas décelable ni cliniquement ni radiologiquement. Il est généralement découvert fortuitement sur une biopsie pour dystrophie mammaire.

Histologiquement, les lobules concernés sont augmentés de volume et tranchent par rapport aux lobules voisins. Ils sont constitués par des cellules rondes, régulières, à gros noyau rond possédant une chromatine fine et quelques rares mitoses. Le cytoplasme est peu abondant, parfois vacuolisé à contours souvent nets. Ces cellules sont peu cohésives agencées en «sac de billes». La membrane basale des lobules est toujours intacte.

Le carcinome lobulaire est multicentrique dans le même sein dans près de 85% et bilatéral dans plus que 30% des cas.

Sur le plan évolutif, contrairement au carcinome intracanaire, le carcinome lobulaire in situ progresse rarement vers un carcinome infiltrant, mais constitue un marqueur de risque élevé de cancer du sein aussi bien canalaire que lobulaire.

1-2 CARCINOMES INFILTRANTS :

1-2.1 CARCINOME INFILTRANT DE TYPE NON SPÉCIFIQUE

Anciennement appelé carcinome canalaire infiltrant. Il correspond à la forme histologique la plus fréquente des carcinomes mammaires (plus des 2/3 des carcinomes du sein) n'entrant dans aucune autre catégorie.

Macroscopiquement, il s'agit généralement d'un nodule tumoral mal limité, de consistance dure, à centre déprimé, de couleur grisâtre, avec des prolongements radiés centrifuges rappelant des «pattes de crabe».

Histologiquement, son diagnostic est un diagnostic d'exclusion. Les aspects histologiques sont nombreux, variés et conditionnent le pronostic. La prolifération tumorale est faite de massifs et travées cellulaires avec ou sans structures glandulaires. Les cellules sont volumineuses montrent des atypies cytonucléaires plus ou moins marquées et un index mitotique faible.

1-2.2 CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT

Il est beaucoup plus rare (5 à 15 %) et ne se voit pas chez l'homme.

Son originalité tient d'une part à sa difficulté diagnostique et d'autre part à une dissémination métastatique différente des carcinomes infiltrants de type non spécifique.

Macroscopiquement : typiquement, le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se présente sous forme d'une masse irrégulière et mal limitée réalisant un blindage difficilement mesurable et seulement accessible à la palpation.

Histologiquement : la prolifération tumorale est constituée de petites cellules régulières comparables à celle du carcinome lobulaire in situ, avec un index mitotique bas. Le cytoplasme des cellules est parfois vacuolisé.

Sur le plan architectural, ces cellules sont soit isolées soit disposées en travées monocellulaires réalisant l'aspect classique dit «en file indienne» respectant les structures préexistantes, entourant les galactophores ou infiltrant les mailles du tissu adipeux sans stroma réaction fibreuse, ce qui explique en partie les difficultés de sa détection. Sur le plan phénotypique, le carcinome lobulaire infiltrant se caractérise par l'absence d'une surexpression de l'E-cadhérine, protéine d'adhésion membranaire, située sur la membrane basale. Cette extinction phénotypique est due à une délétion ou mutation du gène de l'E-cadhérine et apporte une explication moléculaire au caractère non cohésif des cellules constituant le carcinome lobulaire. Les disséminations sont multiples, tant dans le sein lui-même que dans le sein opposé. Un carcinome lobulaire in situ est associé dans 60 à 90% des cas.

L'atteinte relativement fréquente du sein controlatéral doit inciter à bien explorer le sein controlatéral et réaliser une biopsie au moindre doute.

1-2.3 AUTRES TYPES DE CARCINOMES :

Ils correspondent à des variétés identifiées en raison de leur morphologie spéciale. Certaines variétés ont une signification pronostique.

- **Carcinome tubuleux** : c'est un carcinome infiltrant très bien différencié constitué de tubes à une seule couche de cellules régulières, sans cellule myoépithéliale, entouré d'un stroma fibreux abondant.

D'évolution très favorable, il pose surtout des problèmes de diagnostic différentiel difficile avec certaines lésions bénignes proliférantes. Carcinomes avec critères médullaires : Cette forme est caractérisée par sa bonne délimitation périphérique, une architecture de type syncytial et un stroma riche en tissu lymphoïde. Les atypies cytonucléaires sont habituellement marquées et les mitoses sont nombreuses. Son évolution est plus favorable que celle des carcinomes infiltrants de type non spécifique.

- **Carcinome colloïde pur ou mucineux** : rare (1 %).

Macroscopiquement la tumeur est généralement bien limitée, de consistance molle, d'aspect luisant à la coupe.

Histologiquement, les éléments carcinomateux sont peu atypiques, baignant dans une abondante substance colloïde.

Son pronostic, dans sa forme pure et hypocellulaire, est plus favorable que celui du carcinome canalaire infiltrant.

1-2.4 FORMES ANATOMO-CLINIQUES PARTICULIÈRES :

Nous devons ajouter à toutes ces variétés histologiques, des formes survenant sur un terrain particulier :

- Chez l'enfant et l'adolescente : le carcinome adopte un aspect sécrétoire très typique : «carcinome sécrétoire». Le pronostic est excellent avec un très faible risque métastatique.

- Le carcinome en poussée évolutive : les carcinomes en poussée évolutive «cliniquement inflammatoire» correspondent aux T4d selon la classification TNM. Ils ne présentent aucun aspect histologique particulier, si ce n'est la fréquence des embolies néoplasiques au niveau du derme qui réalise une véritable lymphangite carcinomateuse cutanée responsable de l'aspect clinique en «peau d'orange». Cette forme représente 5 à 10% des cancers.

Le pronostic est plus réservé.

- Chez la femme enceinte ou au cours du post partum, c'est un cancer facilement méconnu du fait de l'hyperplasie physiologique de la glande mammaire. L'aspect histologique n'est pas spécifique mais la taille augmentée de la tumeur, la fréquence des embolies tumorales et des métastases ganglionnaires, l'âge jeune constituent des facteurs de mauvais pronostic.

- Chez l'homme le cancer du sein existe mais rare (1% des cancers mammaires). Sa détection doit faire réaliser une enquête génétique. Ce sont des cancers souvent évolués localement avec atteinte précoce de la peau et/ou des plans profonds en raison du petit volume de la glande mammaire. Sur le plan histologique, le carcinome canalaire in situ et le carcinome papillaire sont les plus fréquents. Le cancer lobulaire n'existe pas chez l'homme.

- Enfin, la maladie de Paget du mamelon : Elle correspond à l'extériorisation, dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire, d'un carcinome sous-jacent infiltrant ou intracanaire qu'il faut toujours s'efforcer de retrouver.

1-2.5 CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DES CANCERS DU SEIN :

L'étude des altérations génomiques des cellules tumorales a mis en évidence leur relation avec le pronostic et l'efficacité des traitements. Ainsi, parallèlement à la classification histologique, se profile une classification moléculaire issue de la génomique qui devrait permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée. Cette classification permet de classer la tumeur en 4 types moléculaires : luminal A et B, HER2, et basal-like.

Critères	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal
Immunohistochimie	RE+/RP+ HER2- Ki-67<20%	RE+/RP+/HER2+ ou RE+/RP+/HER2- Ki-67>20%	RE-/RP- HER2+	RE-/RP-/HER2-
Clinico-pathologiques	Réponse à l'hormonothérapie	Réponse variable à l'hormonothérapie, Réponse plutôt à la chimiothérapie	Haut grade Réponse au trastuzumab et aux anthracyclines	Haut grade Mauvais pronostic

RE : récepteurs œstrogéniques ; RP : récepteurs progestéroniques ; HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

2- FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CARCINOMES DU SEIN :

2-1 FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES CLASSIQUES :

Parmi les facteurs conventionnels, on distingue la taille tumorale, l'invasion ganglionnaire, le type histologique, le grade histologique, l'invasion vasculaire et la nécrose tumorale.

Le grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston (grade de Nottingham) est le plus couramment utilisé et préconisé par l'OMS.

Il comporte l'analyse de trois caractères morphologiques cotés chacun 1 à 3 :

- **Le degré de différenciation** : c'est la capacité de la tumeur à former des tubes ou des glandes.

Score 1 : plus de plus de 75% de la surface tumorale

Score 2 : entre 10 et 75%

Score 3 : moins de 10%

- **Le pléomorphisme nucléaire** (importance des anomalies cytonucléaires)

Score 1 : petit noyau régulier

Score 2 : légère augmentation de la taille

Score 3 : augmentation marquée avec parfois de nombreuses monstruosité.

- **L'importance de l'activité mitotique** jugée après calcul du nombre de mitoses sur 10 champs microscopique au grossissement 40. Si au maximum 5 mitoses sont trouvées, c'est la cote 1 qui est donnée ; si à l'opposé au moins 11 mitoses sont trouvées en 10 champs, c'est la cote 3 qui est donnée. La cote 2 est donnée aux cas intermédiaires.

L'addition de ces 3 chiffres conduit à un total variant de 3 à 9 et délimitant 3 groupes :

- celui de 3, 4 et 5 correspondent au grade I de pronostic favorable

- celui des 8 et 9 au grade III de pronostic le plus sombre

- celui des 6 et 7 au grade II de pronostic intermédiaire

Cette méthode ne s'applique ni aux formes intracanalaires (non infiltrantes), ni au carcinome médullaire. Elle nécessite une technique impeccable, des fragments tumoraux représentatifs et non modifiés par des thérapeutiques préalables. Elle peut s'appliquer aussi aux formes particulières.

Grading de Scarff, Bloom et Richardson modifié selon Elston et Ellis (SBR modifié)

Grade I = **3, 4, 5**

Grade II = **6, 7**

Grade III = **8, 9**

2-2 LES AUTRES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES :

- Les récepteurs hormonaux (œstrogéniques et progestéroniques) : L'expression des récepteurs hormonaux est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein pour permettre un traitement hormonal et cet élément a une valeur pronostique prédictive établie.

L'évaluation des récepteurs hormonaux se fait par étude immunohistochimique. Le résultat est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées. Le seuil de positivité est habituellement estimé à 10% de cellules marquées.

- HER2/Neu : est un oncogène qui code pour un facteur de croissance de la famille des facteurs de croissance épidermiques (EGFR). Sa surexpression peut être recherchée par technique immunohistochimique ou par hybridation fluorescente in situ (FISH) ou par la technique d'hybridation révélée par un chromogène (FISH). Ces 2 dernières techniques permettent de détecter une amplification du gène HER2 qui est corrélée à la surexpression de la protéine. La surexpression du HER2/neu, présente dans près de 20% des cancers du sein, est un facteur de mauvais pronostic mais elle constitue une cible thérapeutique pour une nouvelle molécule : le trastuzumab.

- Les marqueurs de prolifération cellulaire, étudiés par immunohistochimie (Ki67) L'expression élevée du Ki67 constitue un élément de mauvais pronostic.

- Les oncogènes et anti-oncogènes tel que p53, sont étudiés par immunohistochimie ou par PCR (polymérase chaîne réaction). L'expression élevée de ces facteurs constitue également un élément de mauvais pronostic mais ils restent des paramètres peu utilisés dans les protocoles thérapeutiques.

3- EXTENSION ANATOMIQUE DE LA MALADIE :

L'extension du cancer mammaire est importante à connaître pour comprendre la stratégie thérapeutique.

3-1 AU NIVEAU DU SEIN :

Le carcinome mammaire est parfois une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire, même localisé, il présente souvent une dissémination intra-mammaire et mamelonnaire sous forme de petits foyers microscopiques.

3-2 EXTENSION LYMPHATIQUE :

Le cancer du sein est très lymphophile. Les tumeurs siégeant dans les quadrants externes envahissent les ganglions axillaires et accessoirement la chaîne mammaire interne. Les tumeurs de siège central ou interne envahissent les ganglions de la chaîne mammaire interne et les ganglions axillaires.

L'envahissement de la chaîne sus claviculaire est toujours secondaire à un envahissement axillaire ou mammaire interne.

3-3 EXTENSION METASTATIQUE :

Les cancers du sein métastasent souvent et précocement.

La probabilité de dissémination est évaluée par les facteurs pronostiques.

Ces métastases sont la cause des décès même tardifs (même 20 ans après).

Le siège des métastases est très ubiquitaire, touchant principalement l'os (75%), le poumon, la plèvre et la peau.

Plus rarement, ces métastases sont situées au niveau des ganglions controlatéraux, du foie, du cerveau.

Le carcinome lobulaire métastase le plus souvent au niveau des séreuses du tube digestif, tractus gynécologique (ovaires et utérus) et des méninges.

3-4 SEIN CONTROLATERAL :

Le taux d'atteinte bilatérale est évalué à 10%. L'atteinte du deuxième sein s'observe plus fréquemment dans les carcinomes lobulaires et chez les femmes jeunes ayant une histoire familiale du cancer du sein. Elle peut être simultanée ou successive : d'où la nécessité de surveiller étroitement le sein controlatéral.

4- LES TUMEURS MALIGNES NON CARCINOMATEUSES :

Elles représentent moins de 2 % des cancers du sein.

4- 1 TUMEUR PHYLLODE MALIGNE :

La tumeur phyllode maligne se distingue de la tumeur phyllode bénigne uniquement sur le plan histologique où on va trouver une composante conjonctive manifestement maligne sarcomateuse présentant en particulier une importante densité cellulaire, des atypies cytonucléaires et des mitoses nombreuses et souvent anormales. La composante épithéliale reste toujours bénigne.

4-2 SARCOMES:

Tous les sarcomes peuvent se voir. Ils naissent directement du tissu conjonctif de la glande mammaire. De toutes les formes histologiques, l'angiosarcome est le plus fréquent et celui qui est doté d'un pronostic sombre.

4-3 LYMPHOME MALIN PRIMITIF :

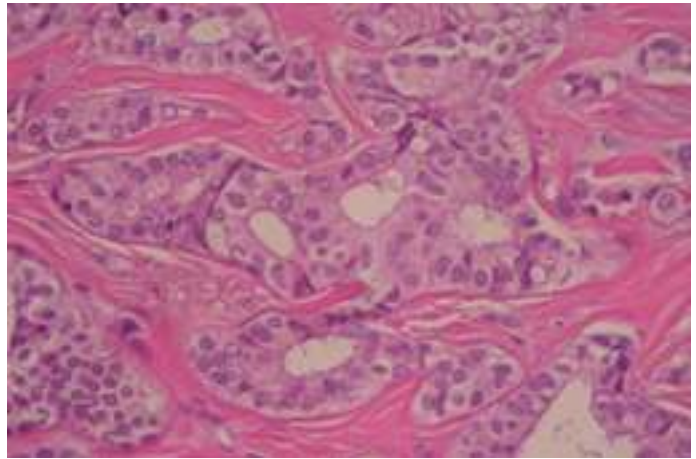
Les lymphomes malins primitifs du sein sont particulièrement rares, souvent de haut grade et de phénotype B. Il faut le reconnaître à l'examen extemporané pour éviter à la patiente un traitement mutilant.

5- LES METASTASES MAMMAIRES :

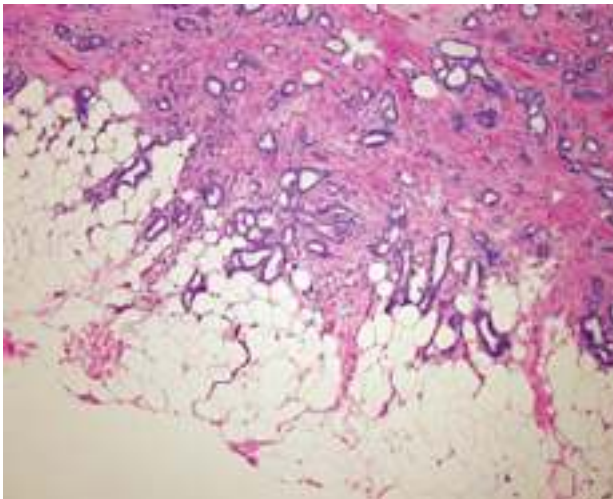
Sont exceptionnelles. En dehors de localisations secondaires des hémopathies. Signalons quelques cas exceptionnels de mélanome malin, carcinome ovarien, rénal et gastrique.



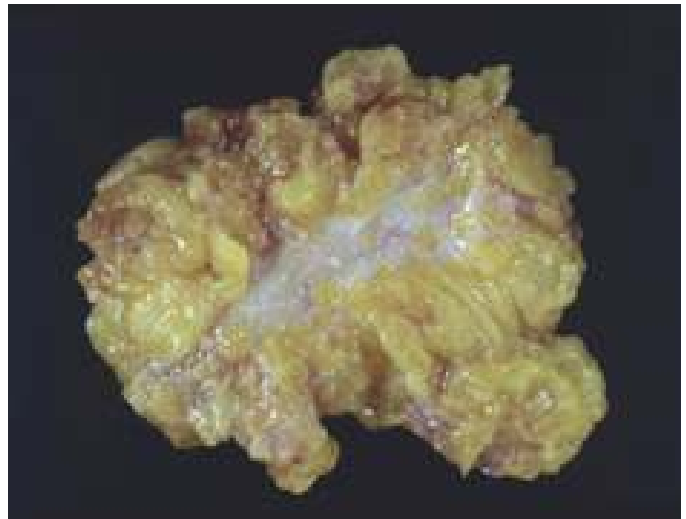
Carcinome infiltrant de type non spécifique: Pièce de tumorectomie siège d'un nodule mal limité grisâtre à centre déprimé



Carcinome infiltrant de type non spécifique: prolifération de structures glandulaires montrant peu d'atypies cytonucléaires



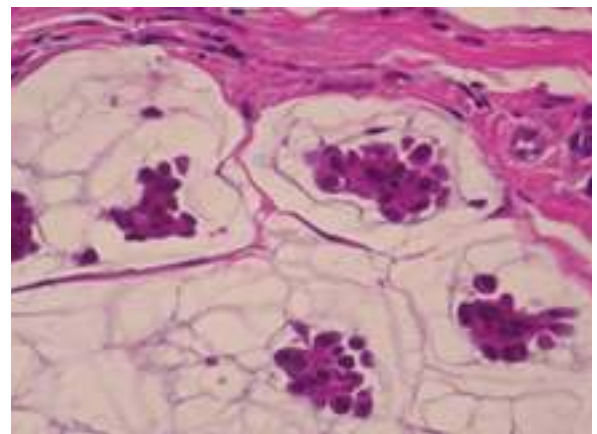
Carcinome infiltrant de type non spécifique: infiltration libre du tissu adipeux



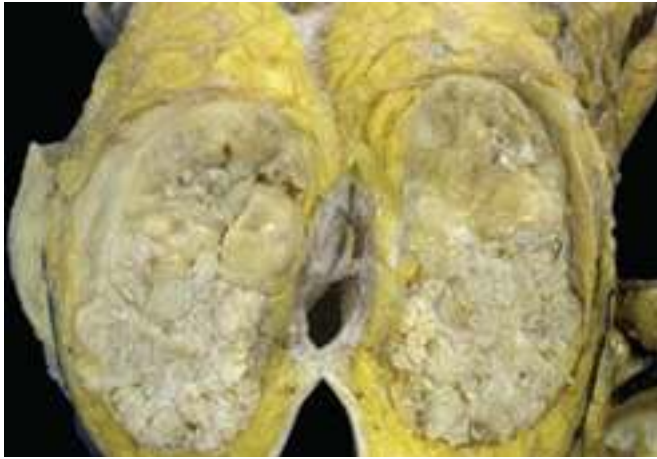
Carcinome lobulaire infiltrant : masse irrégulière et mal limitée



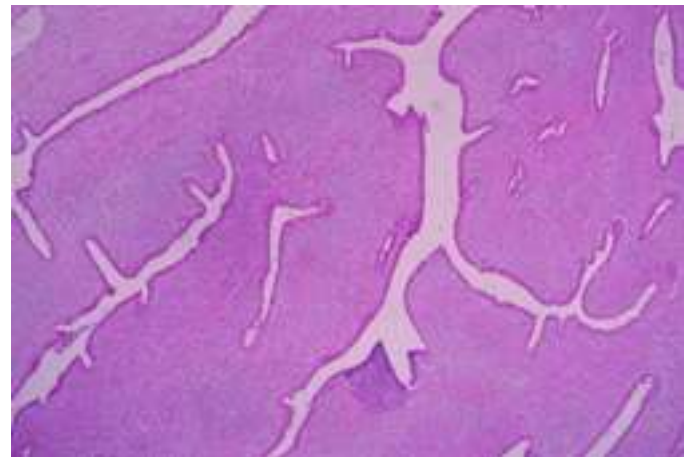
Carcinome colloïde pur : pièce de tumorectomie montrant un nodule bien limité et d'aspect luisant



Carcinome colloïde pur : les cellules carcinomateuses, peu atypiques, prolifèrent au sein d'un stroma colloïde abondant



Tumeur phyllode maligne : Nodule assez bien limité montrant des zones de nécrose



Tumeur phyllode : prolifération à double contingent épithélial et mésenchymateux. Ce dernier montre une densité cellulaire assez importante

ÉVALUATION FORMATIVE

Question 1 :

Parmi les lésions élémentaires suivantes de la dystrophie mammaire, laquelle (ou lesquelles) constitue (nt) un facteur de risque de cancérisation ?

- 1- La fibrose.
- 2- Les atypies cellulaires.
- 3- L'épithéliose sévère.
- 4- L'adénose.
- 5- La métaplasie apocrine du revêtement épithélial des canaux.

Question 2 :

Citer un élément morphologique permettant de distinguer une tumeur phyllode bénigne d'un adénofibrome ?

Réponses :
Q1 : 2, 3
Q2 : - Macroscopiquement : l'aspect foliacé
 - Microscopiquement : la cellularité de la composante Conjonctive

IMAGERIE EN PATHOLOGIE MAMMAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Connaître les moyens d'imagerie permettant l'exploration du sein et ceux permettant de guider des prélèvements pour examen cytologique ou histologique.
2. Décrire les signes mammographiques et échographiques du cancer du sein .
3. Décrire l'aspect en imagerie du kyste mammaire simple et atypique et de l'adéno-fibrome
4. Connaître la classification BIRADS de l'ACR, en déduire la conduite qui s'en suit selon la classe et donner un exemple d'image de la classe 2, 3, et 5 de l'ACR.
5. Distinguer la technique d'imagerie mammaire à prescrire selon l'âge et le contexte clinique.
6. Citer les examens d'imagerie à demander dans le cadre d'un bilan d'extension du cancer du sein
7. Préciser les examens d'imagerie à demander dans le cadre d'un suivi post thérapeutique.

Prérequis

- Les bases physiques des moyens d'imagerie
- La clinique du cancer du sein et des principales pathologies bénignes
- L'histologie des principales pathologies bénignes et malignes du sein

I-Introduction

II-Techniques d'exploration par imagerie :

- 1-Mammographie
- 2-Échographie mammaire
- 3-IRM avec injection
- 4-Techniques de radiologie interventionnelle

III-Sémiologie en imagerie :

- 1- Sémiologie élémentaire selon le lexique BIRADS de l'ACR
- 2-Cancer du sein
- 3-Pathologie Bénigne
- 4-Classification ACR et conduite à tenir

IV- Indications des examens d'imagerie

1 -À titre de dépistage et selon le risque relatif

2- À titre diagnostique

- Adolescente et femme jeune
- Femme âgée de plus de 40 ans
- Chez l'homme

3 -Bilan préthérapeutique du cancer du sein

4- Surveillance post-thérapeutique

V- Conclusion

VI-Annexes : figures (1à 5) et tableau 1

I-INTRODUCTION

L'imagerie en pathologie mammaire est basée sur le couple mammographie-échographie ; elle intervient dans le dépistage, le diagnostic ainsi que le suivi post thérapeutique du cancer du sein. Elle permet le diagnostic des affections bénignes, très fréquentes du sein. Depuis l'année 2003, l'usage du lexique BIRADS (Breast imaging and reporting data system) de l'ACR (American college of radiology) et la classification des anomalies détectées sur les différentes techniques d'imagerie ont permis de standardiser la prise en charge des lésions mammaires détectées.

II. TECHNIQUES D'EXPLORATION PAR IMAGERIE

1-MAMMOGRAPHIE :

La mammographie est une radiographie standard des seins utilisant les rayons X.

Sur le plan technique, deux clichés de face et en oblique sont réalisés de façon systématique dans un bilan de dépistage. Dans le cadre d'un examen diagnostique, d'autres clichés sont réalisés en complément : une incidence de profil pour situer la lésion, clichés en compression localisée, clichés avec agrandissement, etc...

La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage et le diagnostic des affections mammaires du fait de sa bonne sensibilité et sa reproductibilité.

2-ÉCHOGRAPHIE MAMMAIRE

Sur le plan technique, elle utilise une sonde superficielle. Couplée au doppler, elle permet l'analyse de la vascularisation d'une masse.

Elle permet très facilement de faire la différence entre la nature liquide ou solide d'un nodule et d'avoir une bonne orientation diagnostique.

L'échographie est l'examen de choix pour l'exploration des seins chez la jeune femme de moins de 30 ans ou lorsqu'une anomalie apparaît durant la grossesse ou l'allaitement. Elle peut guider une cytoponction ou une biopsie lorsque la lésion a une bonne écho-visibilité.

3-IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE :

Elle nécessite les mêmes précautions et recommandations que pour toute exploration par IRM. Cet examen est à programmer dans la 2^{ème} semaine du cycle pour les femmes en activité génitale et de préférence à distance d'un traitement récent pour une lésion du sein.

Sur le plan technique, l'examen IRM utilise une antenne dédiée pour les seins et comporte des séquences classiques pondérées T2 et T1 et des séquences dynamiques avant et après injections du produit de contraste.

Une analyse morphologique attentive des images ainsi que l'étude des profils de rehaussement en fonction du temps permettent de contribuer à la distinction des lésions bénignes de celles suspectes. L'IRM constitue presque toujours un examen de 2^{ème} intention en complément du bilan sénologique standard ; les principales indications :

- *un dépistage chez une femme à très haut risque de cancer (génétique ou autre).
- *un bilan d'extension locorégional du carcinome lobulaire du sein et du cancer de la femme jeune.
- *patiente ayant une adénopathie métastatique prouvée d'origine mammaire alors que le bilan standard est normal.
- *une suspicion de récurrence locale après traitement conservateur ou évaluation d'une chimiothérapie néo adjuvante.
- * la suspicion d'une complication d'une prothèse mammaire.

4-TECHNIQUES DE RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE.

4-1 PONCTION CYTOLOGIQUE :

Il s'agit d'un geste simple, rapide pouvant être guidé par l'échographie et qui permet de faire à l'aide d'une aiguille fine un prélèvement de cellules. Sa rentabilité est relativement faible 30 à 50 %, elle cible les petites masses et les masses chez des femmes jeunes. Lorsqu'elle est négative, on doit avoir recours à des microbiopsies.

4-2 MICROBIOPSIE :

Les ponctions-biopsies vont permettre de prélever des fragments tissulaires (carotte) pour l'analyse histologique. Elles utilisent des aiguilles de calibre plus important. Ces microbiopsies peuvent être guidées par échographie ou par mammographie. Si le résultat est suffisant, ce geste peut permettre d'une part d'éviter des biopsies chirurgicales sous anesthésie générale et d'autre part de mieux planifier une éventuelle intervention chirurgicale jugée nécessaire.

4-3 Macro-biopsie :

Elle utilise un système d'aspiration sous vide et des aiguilles plus grosses donc des carottes plus grosses que celles données par les microbiopsies et des résultats plus fiables. Ces macro-biopsies peuvent également être guidées par échographie ou par mammographie. Elles peuvent intéresser notamment un foyer de microcalcifications, plus rarement une masse ou une zone de distorsion mammaire.

4-4 REPÉRAGE PAR HARPON DES LÉSIONS INFRACLINIQUES :

En l'absence de possibilité de réaliser des macro-biopsies, un repérage par un fil métallique ou harpon est préconisé pour des lésions infracliniques, l'extrémité du fil est placée à proximité de la cible à fin de permettre au chirurgien de la repérer, il se fait soit sous guidage échographie ou mammographie ; ce repérage est programmé le même jour qu'une chirurgie.

III-SÉMIOLOGIE EN IMAGERIE

1. SÉMIOLOGIE ÉLÉMENTAIRE SELON LE LEXIQUE BIRADS DE L'ACR:

Le lexique BIRADS de l'ACR est composé de termes utilisés en imagerie mammaire pour décrire les anomalies rencontrées, il existe un lexique BIRADS pour la mammographie, un autre pour l'échographie et un dernier pour l'IRM. La dernière version publiée fin 2013 a permis d'uniformiser les lexiques d'échographie, mammographie et IRM en distinguant les masses et les non masses

-la masse étant une lésion qui occupe du volume dans l'espace, elle est caractérisée par sa forme (ovale, ronde ou irrégulière), ses contours (bien ou mal circonscrits) [figure 1 et 2] et sa densité en mammographie, échostructure et échogénicité en échographie, rehaussement interne en IRM

-les non masses comportent:

*les calcifications mammaires qu'on décrit en mammographie en typiquement bénignes ou suspectes selon leur morphologie, nombre et distribution [figure 3],

*les distorsions architecturale : rétraction d'un bord de glande ou convergence de spicules sans centre denses [figure 4]

*les asymétries focales de densité

*et les rehaussement non masse et foci en IRM

2. La pathologie maligne

2. LA PATHOLOGIE MALIGNE

EN MAMMOGRAPHIE :

- Un cancer du sein se présente typiquement comme une masse stellaire à centre dense de contours spiculés; ces spicules correspondent à la scléroréaction du stroma entourant la tumeur dans un carcinome canalaire infiltrant.
- Les microcalcifications peuvent s'associer à la masse ou être isolées. Elles sont d'autant plus suspectes qu'elles sont regroupées en foyer au nombre > 5, de distribution segmentaire (triangle à pointe dirigée vers le mamelon) ou canalaire (épousant la forme des canaux galactophoriques) ou de morphologie polymorphe, irrégulière ou vermiculaire.
- La désorganisation architecturale : un cancer du sein peut se manifester par une désorganisation architecturale définie par une rupture de l'architecture harmonieuse du sein associée à des fins spicules radiaires sans surcroît de densité visible sur au moins 2 incidences
- Signes associés :
 - rétraction localisée de la glande, la tumeur étant située à la pointe
 - rétraction du mamelon, de la peau ou du muscle pectoral
 - adénopathies axillaires de forme ronde avec aspect effacé du hile graisseux central
 - aspect de lymphangite carcinomateuse
 - épaississement de la peau

EN ÉCHOGRAPHIE :

Les caractères en faveur de la malignité d'une masse tissulaire sont :

- des contours spiculés ou microlobulés
- une forme irrégulière
- un grand axe vertical
- une échostructure hétérogène avec plage de nécrose
- une atténuation postérieure des faisceaux ultrasonores
- un halo hyperéchogène autour d'une masse tissulaire hypoéchogène ou hétérogène
- une hypervascularisation de la masse en doppler-couleur avec plusieurs pédicules pénétrants la masse

Un seul de ces signes lorsqu'il est présent classera la lésion comme suspecte.

EN IRM :

En faveur de la malignité d'une lésion mammaire :

- *Le rehaussement de type masse de forme irrégulière ou lobulée, à contours irréguliers ou spiculés, d'aspect hétérogène ou annulaire. L'étude de la cinétique du rehaussement sur les phases successives peut aider à caractériser ces masses mammaires. Sont considérées comme suspectes, les prises de contrastes :
 - intenses et rapides dans les 2 minutes suivant l'injection suivies d'un lavage (wash out) : courbe de type 3 (fig.5 en annexe)
 - modérées suivie d'un plateau : courbe de type 2 intermédiaires (fig. 5 en annexe)
- *Le rehaussement de type non masse localisé asymétrique à distribution, soit segmentaire, ou canalaire.

Sur les différentes modalités d'imagerie, on doit noter :

- la taille tumorale dans au moins 2 axes orthogonaux ou mieux les 3 axes
- le siège dans le quadrant et le rayon horaire ainsi que dans la glande (tiers antérieur, moyen ou profond) et la distance par rapport au mamelon
- d'éventuels foyers tumoraux satellites du sein homo ou controlatéral
- l'extension à la peau ou à la paroi
- l'extension ganglionnaire axillaire, sus-claviculaire ou mammaire interne

3-LA PATHOLOGIE BÉNIGNE :

Elle est dominée par les kystes et les fibroadénomes :

3-1 LES KYSTES MAMMAIRES

-En mammographie : masse ronde ou ovale, dense homogène à contours bien circonscrits, parfois calcification arciforme ou déclive (en tasse de café)

-En échographie : le diagnostic de nature kystique est fait par l'échographie

*Le kyste typique : masse ronde ou ovale parfois bilobée, sans paroi ou avec paroi fine et régulière à contenu anéchogène transsonore avec renforcement postérieur des faisceaux ultrasonores, parfois compressibles sous la sonde

*Le kyste atypique compliqué : contenu échogène, niveau liquide-liquide, paroi épaisse régulière, cloisons fines endokystiques en rapport soit avec des remaniements inflammatoires ou hémorragiques du kyste. L'échographie peut guider une

ponction-aspiration d'un kyste douloureux sous tension.

*Le kyste atypique complexe : végétations endokystiques, épaissement pariétal d'aspect nodulaire ou masse tissulaire kystisée. Dans ces cas, le doppler recherchera un signal Doppler au sein de ces anomalies.

Une ponction ou éventuelle biopsie écho-guidée permettra de vérifier la nature de la lésion.

NB : Il existe des variantes de lésions kystiques :

- les galactocèles (femme allaitante++)
- abcès (contexte clinique infectieux)

3-2 L'ADÉNOFIBROME : masse ayant les caractères de bénignité suivants en mammoéchographie:

- la forme ovale ou lobulée (2 ou 3 macrolobulations)
- de contours bien circonscrits
- à grand axe parallèle au grand axe de la glande
- homogène avec en échographie : une échostructure tissulaire hyperéchogène ou hypoéchogène homogène traversée parfois par des septa fibreux hyperéchogènes, une pseudo-capsule limitant la lésion, des cônes d'ombre latéraux et renforcement postérieur des faisceaux ultrasonores, un pédicule vasculaire périphérique pénétrant la masse.

Lorsque toutes ces caractéristiques de bénignité de l'adénofibrome sont présentes et pour une taille n'excédant pas les 3 cm, la lésion peut être surveillée notamment chez la femme jeune sans terrain à risque pendant 2 ans pour s'assurer de la stabilité de la lésion

Sur un terrain à risque ou anxieux ou en cas de progression rapide de la lésion une vérification histologique s'impose, elle peut être obtenue par cytoponction pour les femmes âgées de moins de 35 ans ou par des microbiopsies pour les femmes au-delà de 35 ans.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec la **tumeur phyllode** et **d'autres tumeurs malignes à présentation pseudo-bénigne** en général de croissance rapide d'où l'intérêt de l'interrogatoire à la recherche une progression rapide, de la surveillance et surtout de l'éducation de la patiente afin qu'elle adhère au protocole de surveillance pour les lésions à surveiller. Ce protocole lui sera expliqué par le radiologue.

3-3 LA MASTOPATHIE FIBROKYSTIQUE :

Peut associer des kystes, des plages de dystrophie avec microkystes ramassés, des masses solides, des plages de fibrose atténuante et des microcalcifications d'allure bénigne (curvilignes en tasse de thé, rondes et régulières) ou plus ou moins suspectes, punctiformes ou poudreuses, ces microcalcifications peuvent se distribuer de façon diffuse aux deux seins, ou être régionales ou en foyer unique ou multiple plutôt rond ou ovale.

Lorsque les images mammographiques ou échographiques sont douteuses, une vérification histologique est apportée soit par biopsie guidée par l'imagerie soit par la chirurgie.

3-4 AUTRES TUMEURS ET PSEUDOTUMEURS :

Le couple mammographie et échographie peut faire le diagnostic d'autres tumeurs bénignes telles que le lipome, l'hamartome (nature ou composante graisseuse) ou orienter le diagnostic de papillome solitaire (tumeur intragalactophorique à l'origine d'écoulement mamelonnaire souvent unipore et sanglant) ou encore de pseudotumeur en rapport avec une cytotéatonecrose ou mastite inflammatoire. Dans certains cas, le diagnostic est évident et il n'y a pas de recours à une vérification histologique; dans d'autres, le diagnostic définitif sera apporté soit par des microbiopsies ou par exérèse chirurgicale de la lésion.

4 - LA CLASSIFICATION DES ANOMALIES SELON LE BIRADS :

La description des anomalies détectées sur les examens d'imagerie en utilisant le lexique BIRADS va nous amener à classer la lésion ou le sein dans lequel se situe la lésion dans l'une des **6 catégories** suivant en tenant compte de la valeur prédictive de malignité et de la spécificité du signe en imagerie

La catégorie : Examen mammographie ou échographie ou IRM sans anomalies

La catégorie 2 : sont classées dans la catégorie 2, les **lésions typiquement bénignes**, pas de risque d'association à un cancer, il n'y a pas lieu de poursuivre des investigations

La catégorie 3 : les anomalies dont la VPP de malignité est inférieure à 2 %, une surveillance est préconisée tous les 4 à 6 mois renouvelée à 6 mois puis à 1 an en cas de stabilité et en l'absence de terrain à risque ou anxieux

La catégorie 4 : les anomalies dont la VPP de malignité est entre 3 et 94 %, ce sont des anomalies qui nécessitent une vérification histologique, elles peuvent être classées en sous-catégories a, b et c

La catégorie 5 : les anomalies hautement suspectes de malignité (VPP > 95 %) : peuvent être opérées d'emblée, mais la planification de la prise en charge oncologique peut nécessiter le recours à des prélèvements histologiques guidés par l'imagerie

La catégorie 6 : les anomalies dont la malignité a été prouvée par biopsie

NB : une lésion détectée en mammographie peut être classée ACRO en attendant de la vérifier par une investigation complémentaire telle que l'échographie.

IV- INDICATIONS DES EXAMENS D'IMAGERIE

1-A TITRE DE DÉPISTAGE

La mammographie est le test de dépistage radiologique, elle est demandée en général chez la femme âgée de plus de 50 ans (en Tunisie, cet examen peut être demandé plutôt à partir 40 ans du fait de la fréquence du cancer à l'âge jeune) à titre de dépistage individuel; l'échographie et l'examen clinique des seins améliorent la sensibilité du test. **Une double lecture** est préconisée pour les tests négatifs (ACR 1 et 2). Lorsque le test est positif, les patientes vont bénéficier d'un examen mammographique complet (incidences complémentaires) complété en général par une échographie et seront rappelées pour la prise en charge et le suivi en milieu spécialisé.

Il est particulièrement intéressant **d'identifier surtout les femmes à risque** et de leur demander des mammographies de dépistage, ce sont essentiellement les femmes :

- à risque héréditaire.
- ayant des ATCDs d'irradiation thoracique à l'âge jeune.
- des ATCDs personnels de cancer du sein ou de mastopathie à risque (hyperplasie canalaire atypique ou carcinome lobulaire insitu).

On fera attention aux **femmes enceintes et allaitantes** par l'examen systématique des seins au cours de la surveillance de la grossesse et après accouchement. On demandera au moindre doute chez ces femmes une échographie mammaire.

2-A TITRE DIAGNOSTIQUE

2-1 ADOLESCENTE ET FEMME JEUNE :

L'échographie est à privilégier vu le caractère fibroglandulaire des seins, l'échographie permettra le diagnostic et la surveillance de la pathologie mammaire pour la plupart bénigne à cet âge. Elle permet de guider une cytoponction au moindre doute ou pour les patientes inquiètes. Chez les femmes enceintes et allaitantes, l'échographie permet de faire le diagnostic de lésion typiquement bénigne telle qu'une galactocèle, un adénofibrome, et au moindre doute elle permet de guider des microbiopsies pour des lésions suspectes. Le rythme de surveillance des masses de type ACR 3 est écourté à 4 à 6 semaines au lieu de 4 mois à fin d'éviter de passer à côté d'une lésion maligne en général à croissance rapide sur ce terrain.

2-2 FEMME ÂGÉE DE PLUS DE 40 ANS :

C'est la mammographie qui est à privilégier, elle sera couplée à l'échographie pour les seins denses. La confrontation des données du bilan sénologique standard classé selon le BIRADS aux données cliniques et au terrain (évaluation du risque) permettra :

- de rassurer les patientes ACR 2 sans terrain à risque et de les éduquer pour le dépistage.
- de surveiller les lésions ACR3 sans terrain à risque
- de vérifier histologiquement les lésions ACR 4 ou 5 et les lésions ACR 3 sur terrain à risque

2-3 CHEZ L'HOMME :

La pathologie mammaire est rare chez l'homme, mais toute la pathologie décrite chez la femme peut survenir chez l'homme et en l'occurrence le cancer. Le cancer du sein chez l'homme peut revêtir le même aspect que chez la femme et tout nodule découvert chez un homme doit être exploré par échographie complétée souvent par des clichés mammographiques, l'échographie permet d'éliminer un pseudo-nodule en rapport avec une gynécomastie et toute masse solide sera vérifiée par cytoponction ou microbiopsie.

3-BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN :

Le rôle du radiologue est de :

- apporter la preuve histologique en réalisant les prélèvements percutanés d'une lésion suspecte en imagerie
- faire une évaluation de l'étendue de la lésion (affiner la classification TNM) : élément clé dans la décision thérapeutique ainsi concernant
 - taille tumorale et nombre de tumeurs : le radiologue doit apprécier la taille de la lésion sur la mammographie ou mieux sur l'échographie; le nombre de lésions doit être parfaitement déterminé ainsi que leur situation anatomique et la distance séparant chaque lésion. Le caractère multifocal ou multicentrique des lésions contre-indique un traitement conservateur. Une éventuelle extension à la peau, à la plaque aréolo-mamelonnaire ou au muscle pectoral doit être précisée.
 - L'extension ganglionnaire : l'exploration des aisselles par échographie permet de rechercher des adénopathies, les cri-

tères de suspicion d'un ganglion métastatique sont morphologiques (forme ronde, cortex épais nodulaire, disparition du hile graisseux, etc.); une cytoponction de l'adénopathie peut être pratiquée sous échographie; la présence d'un envahissement ganglionnaire fait indiquer le curage axillaire.

–l'extension à distance : sera recherché par

- **une scintigraphie osseuse**
- **un scanner thoraco-abdominal**

On peut se contenter d'une radiographie du thorax, une échographie abdomino-pelvienne et des radiographies du bassin et du rachis en cas de petite tumeur avec bon profil histo-pronostique.

4-SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE :

L'imagerie contribue à la surveillance post thérapeutique du sein traité pour cancer à la recherche de complications ou de récurrences et à la surveillance du sein controlatéral. La mammographie et l'échographie constituent les examens demandés dans ce cadre de suivi.

L'IRM prend de plus en plus de place dans l'évaluation précoce de la réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante, la distinction entre lésion post-radique, lésion cicatricielle (cytostéatonécrose) et récurrence tumorale et enfin le bilan des complications des prothèses mammaires et progression tumorale au foie, au cerveau.

V-CONCLUSION:

L'imagerie mammaire prend une place importante dans la prise en charge des patientes présentant une pathologie mammaire; elle a une place dans le dépistage, le diagnostic, apporte la preuve histologique, guide la chirurgie des lésions infra-cliniques et permet la surveillance et le suivi des lésions aussi bien bénignes que malignes.

Le bilan sénologique standard repose sur la mammographie et l'échographie. L'IRM avec injection de gadolinium présente des indications de plus en plus ciblées en 2^{ème} intention.

L'utilisation du Lexique BIRADS de l'ACR en mammographie, échographie et IRM a permis de standardiser le compte rendu radiologique, d'avoir des attitudes plus claires avec une meilleure communication entre le radiologue et les différents spécialistes (gynécologues, oncologues, radiothérapeutes et chirurgiens carcinologues).

ANNEXES

Figure 1 : représentation schématique de la forme d'une masse mammaire en imagerie

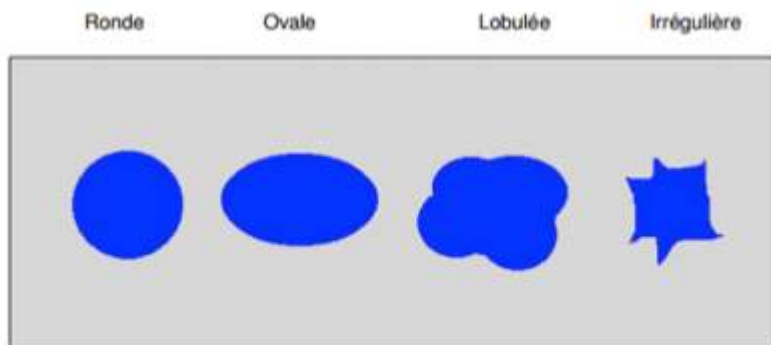


Figure 2 : représentation schématique des contours d'une masse mammaire en imagerie

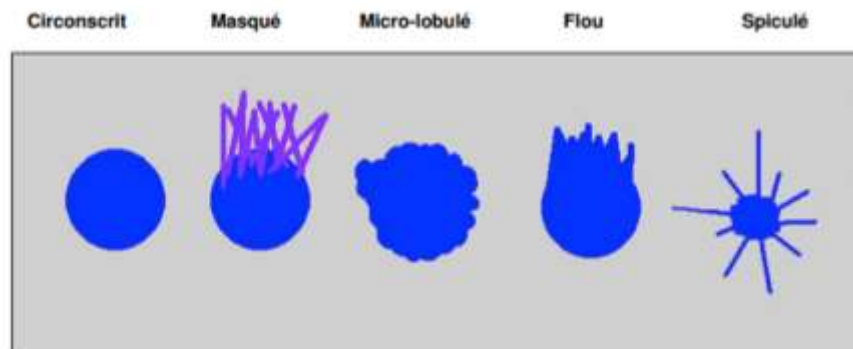


Figure 3 : représentation schématique de la morphologie des microcalcifications mammaires

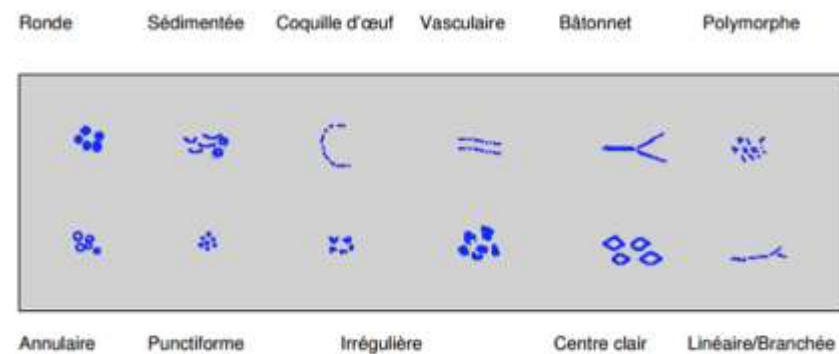


figure 4: Représentation schématique d'une image de distorsion architecturale en mammographie

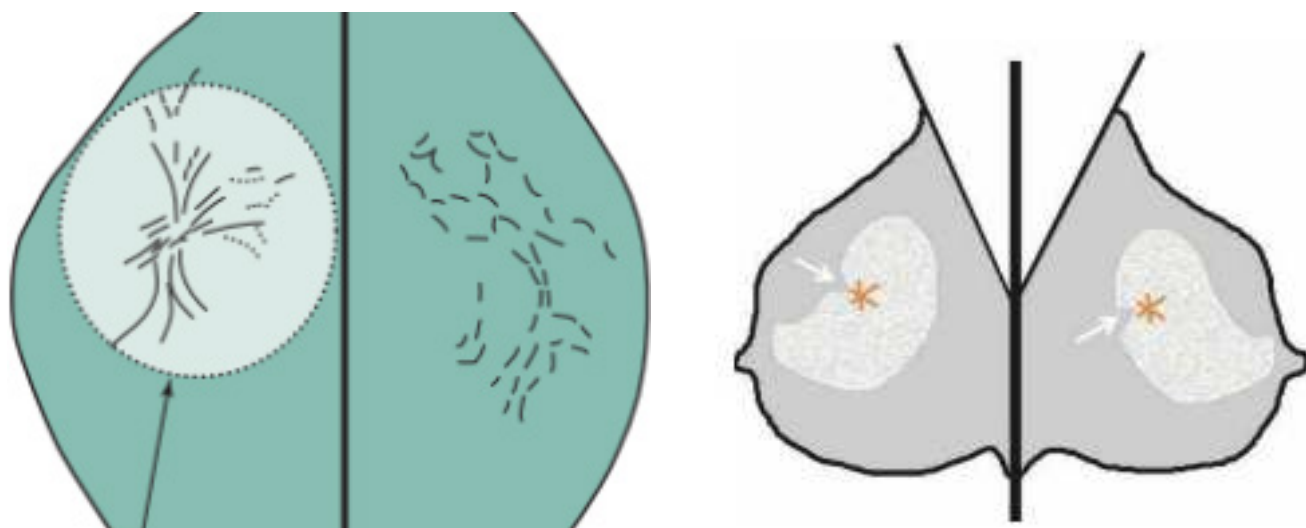


Image de convergence de spicules en mammographie

Image de rétraction de bord de glande d'après A.Tardivon – imagerie de la femme-Sénologie Ed.Flammarion

Figure 5 : représentation schématique des différents types de courbe de rehaussement de type masse en IRM

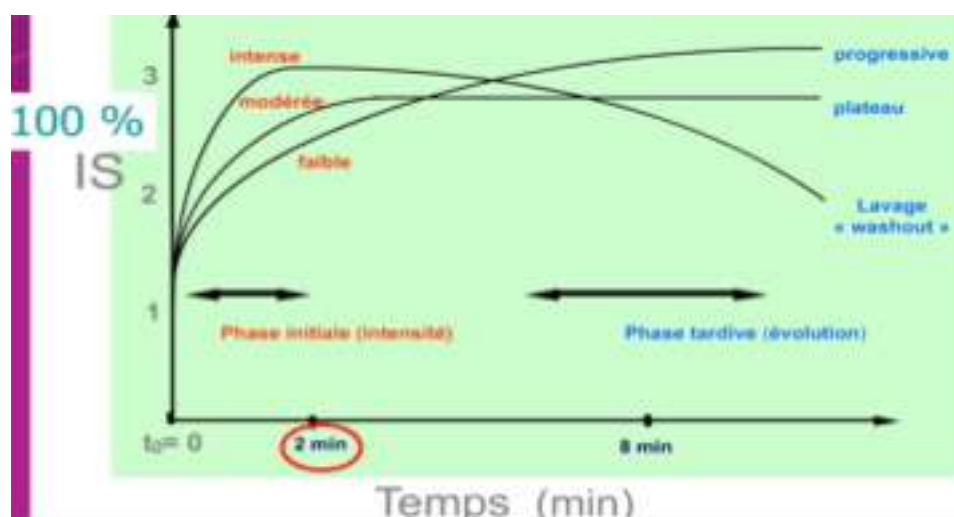


Tableau 1 : exemples de lésions classées ACR2, ACR3 et ACR 4

exemple de lésion classée ACR2 :	kyste simple, calcifications vasculaires ou dystrophiques en tasse de thé, ganglion intramammaire, adénofibrome vieilli siège de calcifications en « pop corn », galactocèles, cicatrice stable, foyer de cytotéatonecrose typique
Exemple de lésion ACR3 en mammographie	petite masse bien circonscrite non calcifiée, petit foyer de microcalcifications rondes ou punctiformes, asymétrie de densité
Exemple de lésion ACR3 en échographie	masse solide bien circonscrite ayant tous les caractères de bénignité en faveur d'adénofibrome, kyste compliqué, foyer de dystrophie kystique
Exemple de lésion ACR 4	les masses de formes irrégulières ou à contours microlobulés ou à grand axe vertical, les foyers de microcalcifications irrégulières ou poudreuses segmentaires

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Décrire les principales caractéristiques morphologiques des carcinomes mammaires non infiltrants ou in situ.
- Décrire les principaux caractères macroscopiques du carcinome mammaire infiltrant
- Décrire brièvement les 2 principales formes histologiques du carcinome infiltrant du sein
- Connaître les autres formes histologiques du carcinome infiltrant du sein
- Connaître les 3 paramètres morphologiques nécessaires pour l'établissement du grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR)
- Expliquer le mode d'extension locorégionale du cancer du sein.
- Citer les principales voies d'extension lymphatique du cancer du sein
- Citer les principales localisations métastatiques du cancer du sein.

Prérequis

Cours d'anatomie pathologique générale : processus tumoral : Faculté de Médecine de Tunis.

PLAN

1- LES CARCINOMES

1-1 Carcinomes non infiltrants

1-1-1 Carcinome canalaire in situ

1-1-2 Carcinome lobulaire in situ et néoplasie

intra-Lobulaire

1-2 Carcinomes infiltrants

1-2-1 Carcinome canalaire infiltrant

1-2-2 Carcinome lobulaire infiltrant

1-2-3 Autres types de carcinomes

1-2-4 Formes anatomo-cliniques particulières

2- FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CARCINOMES MAMMAIRES

3- EXTENSION ANATOMIQUE DE LA MALADIE

3-1 Au niveau du sein

3-2 Extension lymphatique

3-3 Extension métastatique

3-4 Sein controlatéral

4- LES TUMEURS MALIGNES NON CARCINOMATEUSES

4-1 Tumeur phyllode maligne

4-2 Sarcomes mésoenchymateux

4-3 Mélanome malin

4-4 Lymphome malin primitif

5- LES MÉTASTASES MAMMAIRES

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En Tunisie, il représente le premier cancer de la femme avec une incidence estimée à 17/100 000 femmes/an. Cette incidence est faible par rapport à celle observée dans les pays occidentaux où elle peut atteindre 70/100 000 femmes par an.

C'est l'étude anatomopathologique qui permet de poser le diagnostic de façon certaine, mais aussi de typer le cancer et de déterminer certains paramètres qui conditionnent le pronostic et déterminent ainsi le choix approprié des modalités thérapeutiques pour tenter d'éradiquer le cancer sans sur-traiter les patientes leur évitant les effets iatrogènes de certains traitements.

La pathologie mammaire maligne est dominée par les carcinomes qui représentent près de 98 % des tumeurs malignes.

1-LES CARCINOMES

Ils représentent la majorité des tumeurs malignes du sein.

Ils naissent à partir du revêtement épithélial des canaux et des lobules et plus particulièrement à partir des éléments de l'unité terminale ductulo-lobulaire (figures 2 et 3).

En fonction de leur caractère in situ ou infiltrant, on définit 2 grands groupes de carcinomes : Les carcinomes in situ ou non infiltrants et les carcinomes infiltrants.

1-1 CARCINOMES NON INFILTRANTS

Ils sont par définition limités par une membrane basale intacte +++.

Souvent précédés par une hyperplasie atypique.

Selon l'origine des éléments tumoraux au niveau de l'arbre galactophorique, on en distingue 2 types : le carcinome canalaire in situ et le carcinome lobulaire in situ.

1-1-1 CARCINOME CANALAIRE IN SITU :

Le carcinome canalaire in situ ou carcinome intra-canaire représente entre 3 et 35 % de l'ensemble des cancers du sein. Cette variation de la fréquence est due à la pratique ou non du dépistage du cancer du sein par mammographie.

Les circonstances de découverte sont variables :

- Systématique à l'occasion d'une mammographie (microcalcifications ++++).
- Un écoulement sanguinolent isolé du mamelon.
- Un nodule mammaire.
- Maladie de Paget.
- Mais peu en fait adopter n'importe quel tableau clinique.

Sur le plan histologique :

- La membrane basale des canaux est toujours intacte. La prolifération tumorale peut reproduire plusieurs variétés morphologiques, souvent plus ou moins intriquées (figure 4) : papillaire, cribriforme, massive ou comédocarcinome (dans cette forme le centre du canal tumoral est occupé par une nécrose souvent calcifiée, qui se traduit à la mammographie par des microcalcifications et sur la pièce macroscopique par la présence de comédons surtout si on presse la pièce opératoire).
- Le carcinome intracanaire est multicentrique dans le même sein dans près du tiers des cas, et bilatéral dans 10 à 20 % des cas. Ce caractère multicentrique entraîne une attitude thérapeutique qui doit parfois prendre en compte la totalité de la glande mammaire sans toucher aux ganglions.

1-1-2- CARCINOME LOBULAIRE IN SITU ET NÉOPLASIE INTRALOBULAIRE :

- Contrairement au carcinome intracanaire, le carcinome lobulaire in situ évolue rarement vers un carcinome infiltrant et pose beaucoup de difficultés de diagnostic différentiel avec les hyperplasies lobulaires d'où la tendance de regrouper ces lésions dans le cadre commun des néoplasies intralobulaires.
- Le carcinome lobulaire in situ représente, moins de 1 % des cancers du sein. Il n'est pas décelable ni cliniquement ni radiologiquement. Il est généralement découvert fortuitement sur une biopsie pour dystrophie mammaire.

Histologiquement, les lobules concernés sont augmentés de volume et tranchent par rapport aux lobules voisins. Ils sont constitués par des cellules globuleuses de petite taille à gros noyau rond possédant une chromatine fine et quelques rares mitoses. Le cytoplasme est peu abondant, parfois vacuolise à contours souvent nets. Ces éléments sont plus ou moins cohésifs agencés en « sac de billes ». La membrane basale des lobules est toujours intacte (figure 5).

Il est multicentrique dans le même sein dans près de 80 %, et bilatéral dans 20 à 30 % des cas.

Sur le plan évolutif, contrairement au carcinome intracanaire, le carcinome lobulaire in situ progresse rarement vers un carcinome infiltrant, mais constitue un marqueur de risque élevé de cancer du sein aussi bien canalaire que lobulaire.

1-2 CARCINOMES INFILTRANTS

1-2-1 CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT :

Il correspond à la forme histologique commune et constitue le groupe le plus fréquent des carcinomes mammaires (plus des 2/3 des carcinomes du sein).

Macroscopiquement, il s'agit généralement d'un nodule tumoral mal limité, de consistance dure, de couleur blanche, grisâtre, avec des prolongements radiaires centrifuges rappelant « pattes de crabe ».

Histologiquement, on décrit :

- Une forme bien différenciée constituée de structures partout tubuliformes et/ou papillaires. Elle représente environ 10 % des cas de carcinome canalaire infiltrant (CCI).
- Une forme polymorphe qui associe des plages glandulaires et des travées ou massifs tumoraux (figure 4). C'est la forme la plus fréquente (environ 2/3 des CCI).
- Une forme atypique faite de massifs, de travées ou d'éléments isolés, sans aucune structure glanduliforme. Elle représente moins du tiers des CCI.

1-2-2 CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT

Il est beaucoup plus rare (près de 4 %)

Macroscopiquement : le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) peut se présenter comme le CCI sous forme d'un nodule tumoral mal limité blanc grisâtre ou plus rarement sous forme d'une induration mal limitée pouvant parfois intéresser tout le sein.

Histologiquement : la prolifération tumorale est constituée de petites cellules isolées ou en travées monocellulaires réalisant l'aspect classique dit « en file indienne » (figure 5). Le cytoplasme des cellules est parfois vacuolise. Le stroma est fibrohyalin très abondant rendant parfois difficile leur détection lors d'un examen extemporané.

Les disséminations sont multiples, tant dans le sein lui-même que dans le sein opposé et au niveau des ganglions locorégionaux (généralement le nombre de ganglions envahis est plus important que dans les formes communes).

L'atteinte relativement fréquente du sein controlatéral peut justifier la biopsie systématique de ce dernier en cas de carcinome lobulaire infiltrant.

1-2-3 AUTRES TYPES DE CARCINOMES :

Ils correspondent à des variétés identifiées, en raison de leur histogenèse ou de leur stroma particulier ou encore en raison de leur morphologie spéciale.

• Carcinome médullaire :

Cette forme, caractérisée par son stroma riche en tissu lymphoïde, à une fréquence diversement appréciée, selon des critères plus ou moins stricts utilisés pour son diagnostic (3 %).

Macroscopiquement, la tumeur est bien délimitée comportant souvent des foyers de nécrose.

Histologiquement, la prolifération doit être bien limitée, avec un stroma lymphoïde abondant et ne doit pas avoir de différenciation canalaire ni de composante intracanaulaire. Les atypies cytonucléaires sont habituellement marquées et les cellules présentent souvent un aspect syncytial.

Son évolution est plus favorable que celle des formes communes c'est-à-dire la forme canalaire infiltrante.

• Carcinome colloïde pur ou mucineux : Il est rare (1 %).

Macroscopiquement la tumeur est généralement bien limitée, de consistance molle, d'aspect luisant à la coupe.

Histologiquement, les éléments carcinomateux sont peu atypiques, baignant dans une abondante substance colloïde.

Son pronostic est plus favorable que celui du carcinome canalaire infiltrant.

• **papillaire et tubuleux** : D'évolution très favorable, il pose surtout des problèmes de diagnostic différentiel difficile avec certaines lésions bénignes proliférantes.

• **Carcinome cylindromateux** : Il se présente histologiquement comme les cylindromes d'autres organes (peau et glandes salivaires). Mais l'évolution de ces formes est lente et leur pronostic serait plus favorable que celui des cylindromes ailleurs situés.

• **Enfin, la maladie de Paget du mamelon (figure 6)** : Elle n'est que l'extériorisation, dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire, d'un carcinome sous-jacent infiltrant ou intracanaulaire qu'il faut toujours s'efforcer de retrouver. C'est pourquoi c'est une indication à la mastectomie.

1-2-4 FORMES ANATOMO-CLINIQUES PARTICULIÈRES :

Nous devons ajouter à toutes ces variétés histologiques, des formes survenant sur un terrain particulier :

Chez l'enfant et l'adolescente : le carcinome adopte un aspect sécrétoire très typique : « carcinome juvénile sécrétant », le pronostic est excellent avec un très faible risque métastatique..

Le carcinome en poussée évolutive : les carcinomes en poussée évolutive « cliniquement inflammatoire » correspondent aux T4d selon la classification T.N.M. Ils ne présentent aucun aspect histologique particulier, si ce n'est la fréquence des embolies néoplasiques au niveau du revêtement cutané mammaire qui réalise une véritable lymphangite carcinomateuse cutanée responsable de l'aspect clinique en « peau d'orange ». Cette forme représente 5 à 10 % des cancers.

Le pronostic est plus réservé.

Chez la femme enceinte ou au cours du post-partum, il s'agit souvent de formes cliniquement inflammatoires en « poussée évolutive ». Histologiquement, on note l'abondance d'un stroma œdémateux, la fréquence de cellules atypiques et des embolies cutanées.

Chez l'homme le cancer du sein existe, mais il est rare (1 % des cancers mammaires), parfois développé sur gynécomastie. Ce sont des cancers souvent évolués localement avec atteinte précoce de la peau et/ou des plans profonds en raison du petit volume de la glande mammaire chez l'homme. Sur le plan histologique, le carcinome canalaire et le carcinome papillaire sont les plus fréquents. Le cancer lobulaire n'existe pas chez l'homme.

2- FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CARCINOMES DU SEIN :

Le pronostic d'un cancer mammaire dépend comme celui de tout autre cancer, de la taille de la tumeur, de son extension locale et de son extension à distance. Ces différents paramètres constituent le code TNM mis au point par l'OMS est utilisé de façon universelle.

Mais depuis fort longtemps, il est également connu que l'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie : plus une tumeur est anaplasique, plus son évolution est péjorative.

Actuellement de nouveaux facteurs pronostiques sont étudiés.

2-1 GRADE HISTOPRONOSTIQUE :

Divers systèmes de grading histologique ont été successivement élaborés depuis près d'un siècle afin d'essayer de mieux évaluer l'évolution des cancers du sein. La nécessité d'utiliser un grading histopronostique est à l'heure actuelle liée à deux motifs.

- Le grand nombre de formes histologiques dans la classification de l'OMS qui ne permet pas en fait de discriminer des groupes homogènes, mais au contraire concentrer sur le groupe des formes infiltrantes communes (70 % des effectifs)
- d'autre part, l'avènement de la chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique des cancers du sein a rendu indispensable une classification simplifiée et facilement reproductible.

Après divers essais, c'est actuellement le grade de Scarff, Bloom et Richardson (S.B.R) qui est le plus couramment utilisé, et préconisé d'ailleurs par l'OMS.

Il comporte l'analyse de trois caractères morphologiques côté chacun 1 à 3.

1- LE DEGRÉ DE DIFFÉRENCIATION :

Ou aptitude de la tumeur à former des tubes, la cote I est donnée aux formes partout tubuliformes ou papillaires, alors que la cote 3 est donnée aux formes qui nulle part ne possèdent de tubes, la cote 2 étant intermédiaire.

2-LE DEGRÉ D'ANISONUCLÉOSE

Ou importance des inégalités nucléaires. La cote 1 est donnée si les noyaux sont très réguliers entre eux, presque proches de ceux de l'épithélium normal, alors que la cote 3 est donnée s'il existe de nombreuses monstruosité, la cote 2 étant intermédiaire.

3- L'IMPORTANCE DE L'ACTIVITÉ MITOTIQUE

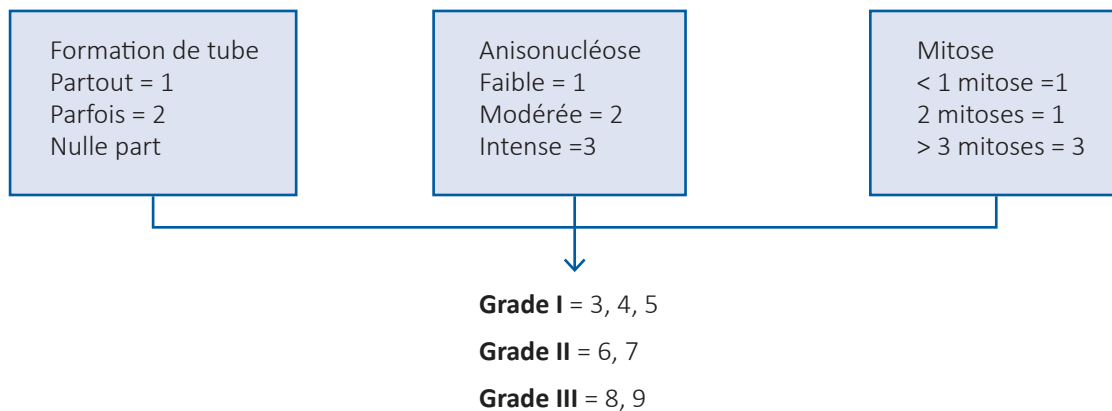
Jugée après avoir parcouru au moins une vingtaine de champs en périphérie de la tumeur au grossissement 40, et en appréciant le nombre maximum de mitoses trouve en un seul champ. Si au maximum 1 mitose est trouvée, c'est la cote 1 qui est donnée si à l'opposé au moins 3 mitoses sont trouvées en un champ, c'est la cote 3 qui est donnée. La cote 2 est donnée aux cas intermédiaires.

L'addition de ces 3 chiffres conduit à un total variant de 3 à 9 et de limitant 3 groupes :

- Celui de 3, 4 et 5 correspondent au grade I de pronostic favorable.
- Celui des 6 et 7 au grade II de pronostic intermédiaire
- Celui des 8 et 9 au grade III de pronostic le plus sombre.

Cette méthode ne s'applique ni aux formes intracanales (non infiltrantes), ni au carcinome médullaire.

Elle nécessite une technique impeccable, des fragments tumoraux représentatifs et non modifiés par des thérapeutiques préalables. Elle peut s'appliquer aussi aux formes particulières.



2-2 LES AUTRES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES :

- Les récepteurs hormonaux (estrogéniques et progestéroniques):

Elle se fait actuellement par étude immunohistochimique. Le résultat est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées.

Cette méthode est plus pratique que l'ancienne méthode de biochimie, car elle évite les prélèvements congelés et peut se faire sur des prélèvements de petite taille comme les biopsies. De plus, elle permet un contrôle du tissu analyse afin de s'assurer qu'il s'agit bien du tissu malin. Les récepteurs hormonaux ont une valeur pronostique. (les tumeurs positives ont un meilleur pronostic) et une valeur prédictive pour la réponse à 1 'hormonothérapie.

- Les marqueurs de prolifération cellulaire et de croissance tumorale : tels que le Ki67, PCNA, Ag NORs, DNA ploïdie et fraction cellulaire en phase S. Ils sont étudiés par cytométrie en flux ou par immunohistochimie. L'expression élevée de ces facteurs constitue un élément de mauvais pronostic.
- Les oncogènes et antioncogènes : H-ras, C-erb2 (Neu ou Her 2), c-myc, p53. Ils sont étudiés par immunohistochimie ou par PCR (polymérase chaîne réaction).

L'expression élevée de ces facteurs constitue également un élément de mauvais pronostic.

3- EXTENSION ANATOMIQUE DE LA MALADIE :

L'extension du cancer mammaire est importante à connaître pour comprendre la stratégie thérapeutique.

3-1 AU NIVEAU DU SEIN :

Le carcinome mammaire est parfois une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire, même localisé, il présente souvent une dissémination intramammaire et mamelonnaire sous forme de petits foyers microscopiques.

3-2 EXTENSION LYMPHATIQUE :

Le cancer du sein est très lymphophile. Les tumeurs siégeant dans les quadrants externes envahissent les ganglions axillaires et accessoirement la chaîne mammaire interne. Les tumeurs de siège central ou interne envahissent les ganglions de la chaîne mammaire interne et les ganglions axillaires.

L'envahissement de la chaîne sus claviculaire est toujours secondaire a un envahissement axillaire ou mammaire interne.

3-3 EXTENSION MÉTASTATIQUE :

Les cancers du sein métastasent souvent et précocement.

La probabilité de dissémination est évaluée par les facteurs pronostiques.

Ces métastases sont la cause de décès même tardifs (même 20 ans après).

L'os, le parenchyme pleuropulmonaire, le foie et l'encéphale sont les organes les plus touchés.

3-4 SEIN CONTROLATÉRAL :

Le taux d'atteinte bilatérale est évalué à 7 %. L'atteinte du deuxième sein peut être simultanée ou successive : d'où la nécessité de surveiller étroitement le sein controlatéral.

4- LES TUMEURS MALIGNES NON CARCINOMATEUSES :

Elles représentent moins de 2 % des cancers du sein.

4- 1- TUMEUR PHYLLODE MALIGNE :

La tumeur phyllode maligne se distingue de la tumeur phyllode bénigne uniquement sur le plan histologique où on va trouver une composante conjonctive manifestement maligne sarcomateuse présentant en particulier une importante densité cellulaire, des atypies cytonucléaires et des mitoses nombreuses et souvent anormales. La composante épithéliale reste toujours bénigne.

Le traitement consiste en une mastectomie sans curage.

4-2- SARCOMES MÉSENCHYMATEUX :

Tous les sarcomes peuvent se voir. Ils naissent directement du tissu conjonctif de la glande mammaire. De toutes les formes histologiques, c'est l'angiosarcome qui a le pronostic le plus sombre.

4- 3- MÉLANOME MALIN :

Les mélanomes du sein n'ont rien de particulier par rapport à ceux d'autres régions de la peau.

4-4- LYMPHOME MALIN PRIMITIF :

Les lymphomes malins primitifs du sein sont particulièrement rares. Il faut toujours éliminer une localisation mammaire secondaire d'un lymphome ailleurs situé.

5- LES MÉTASTASES MAMMAIRES :

Sont exceptionnelles. En dehors de localisations secondaires d'hématosarcome, signalons quelques cas exceptionnels de carcinome rénal, vulvaire, gastrique ou de mélanome malin.

ÉVALUATION FORMATIVE

Question 1 : Définir la maladie de Paget ?

Question 2 : Pour les carcinomes infiltrants du sein, le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR), tient compte de 3 paramètres :

- A- La nécrose.
- B- Le degré de différenciation.
- C- Le degré d'anisonucléose (atypies cytonucléaires).
- D- La taille de la tumeur.
- E- Le nombre de mitoses.

Question 3 : Le cancer du sein en poussée évolutive est :

- A- Un carcinome in situ.
- B- Cliniquement inflammatoire.
- C- Une maladie de Paget.
- D- Pourvu d'un pronostic plus réservé.
- E- Caractérisé par la fréquence des embolies tumorales intradermiques.

Réponses :
Q1 : voir document de base.
Q2 : B, C, E
Q3 : B, D,

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

1- INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Il se caractérise en Tunisie par la fréquence particulièrement élevée des formes évoluées. Le diagnostic du cancer du sein repose sur la clinique, les examens complémentaires (mammographie...) et la preuve anatomopathologique. La chirurgie et la radiothérapie constituent les traitements locorégionaux nécessaires à la stérilisation tumorale et ganglionnaire. Quant au traitement général (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée), il s'adresse aux formes de mauvais pronostic. Le pronostic devrait s'améliorer en bénéficiant d'un diagnostic plus précoce.

2- DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur les données de l'examen clinique, les examens complémentaires, et l'examen anatomopathologique.

L'interrogatoire précise la date d'apparition de la tumeur et son rythme de croissance, l'âge de la patiente, les antécédents personnels, familiaux et les facteurs de risque.

L'examen physique intéresse les 2 seins et les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires et comprend l'inspection et la palpation. Schématiquement, en faveur du cancer du sein, on retient :

- Absence de limite nette.
- Dureté ligneuse du nodule mammaire.
- Adhérence au plan superficiel (réalisant une fossette : signe du capiton; rétraction du mamelon; infiltration cutanée).
- Adhérence au plan profond (grand pectoral, paroi thoracique).
- Présence de ganglions axillaires et/ou sus-claviculaires suspects (durs, fixes...).

Les examens complémentaires permettent de mieux cerner la nature de la lésion mammaire :

* La mammographie peut montrer des images évocatrices de cancer à type

- D'opacité, dense irrégulière à limites floues, spiculée plus petite que la tumeur palpée.
- De micro calcifications (groupées punctiformes, vermiculaires...).
- D'œdème péritumoral.
- D'épaississement cutané ou d'attraction mamelonnaire.

On peut parfois observer des images moins typiques :

- Nodule homogène, bien limite d'aspect bénin.
- Petit foyer de microcalcifications isolées.
- Sein dense dans sa totalité surtout chez la femme jeune.
- Kyste à paroi épaisse.
- Absence d'anomalies évidentes.

* L'échographie précise le caractère liquidien, solide ou

mixte de la tumeur. Elle retrouve habituellement une lésion hypoéchogène inhomogène à contours irréguliers. Elle permet de visualiser des végétations irrégulières dans une tumeur kystique. Elle est surtout indiquée chez la femme jeune où la densité mammaire rend difficile l'observation d'une opacité à la mammographie. Une IRM mammaire peut être demandée si l'écho-mammographie n'est pas concluante particulièrement chez les femmes jeunes avec des seins denses.

Seule la confirmation de la nature maligne permet l'application du traitement. Pour cela, on pratiquera soit :

- Une cytoponction.
 - Permet d'orienter vers une lésion maligne en présence de cellules suspectées.
 - Négative, elle ne permet pas d'éliminer un cancer.
 - Permet parfois de confirmer l'envahissement ganglionnaire.
- Un forage biopsique pour les tumeurs non opérables d'emblée avant une radiothérapie ou une chimiothérapie première.
- Soit une biopsie extemporanée à ciel ouvert en cas de tumeur opérable d'emblée.

3-BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan d'extension est clinique et paraclinique.

CLINIQUE

- L'extension locale et ganglionnaire est précisée par un examen clinique du sein et des aires ganglionnaires satellites. Un schéma daté avec mensuration de la tumeur et des ganglions doit être réalisé.
- L'extension métastatique est précisée également par un examen clinique complet sans omettre l'examen gynécologique avec un frottis systématique.

PARA-CLINIQUE

Le bilan d'extension à la recherche de métastases viscérales ou osseuses n'est pas systématique surtout pour les tumeurs T0-T3 N1. Il ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

Pour les stades localement avancés, il sera pratiqué, au minimum, une radiographie du thorax, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse.

Au mieux, on fera un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou scanner corps entier avec une étude en fenêtre osseuse.

Le PET SCAN reste une option pour les tumeurs localement avancées avec un bilan radiologique non concluant.

le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA 15-3 n'a pas d'intérêt dans le bilan d'extension.

BILAN DE L'HÔTE

- Une consultation d'oncofertilité doit être proposée à toute patiente jeune en vue d'une préservation de sa fertilité. Une consultation d'oncogénétique peut aussi être proposée chez certaines malades dont le terrain fait suspecter une forme familiale et à des mutations géniques probables telles que les mutations BRCA1 et BRCA2.
- Il doit comporter outre l'âge de la malade, la recherche de tares et les contre-indications éventuelles à l'une des thérapies.
- Un bilan préopératoire est demandé (E.C.G. et groupe, sanguin, glycémie, hémogramme, azotémie...).

Au terme du bilan d'extension, il est possible de classer le cancer du sein dans le système TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

4- CLASSIFICATION

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition

2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique

noté «cTNM» et le stade anatomopathologique postchirurgical

noté «pTNM».

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic** : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T2** : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T3** : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire.

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne

peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

· N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire $> 2 \text{ mm}$) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

· N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

· N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M)

· Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

· M0 : absence de métastases à distance

· M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

5- TRAITEMENT

5 - 1 MOYENS THERAPEUTIQUES

On distingue les traitements locorégionaux, c'est-à-dire la chirurgie et la radiothérapie et le traitement général ou systémique qui comportera la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

5- 1 -1 CHIRURGIE

*** Il existe deux types d'interventions :**

- Interventions mutilantes (radicales)

- La mastectomie radicale de Halsted est très mutilante, elle sacrifie les muscles pectoraux. Elle est actuellement abandonnée.
- Par contre, l'intervention de Patey est actuellement la plus pratiquée. On enlève dans ce cas, le sein, le fascia du grand pectoral et les ganglions axillaires (curage).

L'intervention de Patey est moins mutilante et elle permet une plastie mammaire.

- **Les interventions conservatrices** correspondent à la tumorectomie large ou une quadrantectomie associée à un curage axillaire. La chirurgie conservatrice est indiquée pour les tumeurs de petite taille (le rapport «taille tumorale/volume du sein» doit être satisfaisant après la chirurgie en termes de résultats carcinologique et cosmétique) Elle sera toujours suivie d'une radiothérapie.

*** La chirurgie reconstructrice** : Après chirurgie conservatrice par remodelage du lit tumoral en peropératoire.

Après mastectomie, par implant de prothèse mammaire ou greffe de lambeau musculaire; dans ce cas, la reconstruction peut être soit immédiate soit différée par rapport à la chirurgie.

5 - 1 - 2 RADIOTHÉRAPIE

le curage axillaire peut être remplacé dans certaines situations (tumeurs de petite taille, NO clinique...ect) par une technique du ganglion sentinelle.

Cette technique permet, lorsqu'elle est négative, d'éviter le risque de lymphoedème du membre supérieur lié au curage axillaire.

Il peut s'agir soit d'une technique colorimétrique soit d'une technique isotopique soit idéalement d'une technique combinée.

*** Indications :**

la radiothérapie permet de réduire le risque de récurrence locorégionale.

Elle est indiquée en cas de:

- chirurgie conservatrice
- envahissement ganglionnaire axillaire histologique quel que soit le type de la chirurgie
- tumeurs inflammatoires
- chimiothérapie néoadjuvante
- tumeurs volumineuses: taille histologique ≥ 5 cm
- chirurgie incomplète (limites chirurgicales tumorales)
- association de facteurs de mauvais pronostic tels que: un âge jeune, une taille tumorale > 2 cm, un grade SBR3, des em-

boles vasculaires ou lymphatiques...etc

*** Volumes cibles**

- L'irradiation peut être soit locorégionale et elle comporte la paroi thoracique, le sein (s'il est en place) et les chaînes ganglionnaires satellites.
- L'irradiation peut intéresser d'autres volumes les métastases osseuses, cérébrales...à savoir susclaviculaire et chaîne mammaire interne.

*** Dose de radiothérapie**

la radiothérapie est délivrée à la dose de 50 Gy sur le sein et/ou la paroi thoracique et/ou les aires ganglionnaires mammaires internes et susclaviculaires.

un complément de radiothérapie (ou boost) est délivré dans le lit tumoral en cas de chirurgie conservatrice ou sur la paroi thoracique en cas de limites tumorales ou tumeurs inflammatoires.

Ce boost peut aller de 10 à 20 Gy.

La radiothérapie est délivrée en étalement fractionnement classique à raison de 2Gy/séance, 5 séances/semaine; mais peut aussi être délivrée en schéma hypofractionné à raison de 2.66Gy /séance en 15 séances.

5 - 1 - 3 CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein a prouvé son efficacité en préménopause pour les patientes avec envahissement ganglionnaire en réduisant l'incidence annuelle des décès.

Plusieurs protocoles sont utilisés :

- FAC ou FEC associée 5 Fluoro-uracile, Adriamycine ou Epiadriamycine et Cyclophosphamide.

D'autres drogues sont de plus en plus utilisées telles que le Taxol et le Taxotere.

La chimiothérapie peut être prescrite:

- avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante) soit dans les tumeurs inflammatoires soit dans les tumeurs volumineuses en vue d'une conservation mammaire ultérieure.

- après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante) en cas de facteurs de mauvais pronostic (l'envahissement ganglionnaire, le type moléculaire triple négatif, l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, la taille tumorale importante, les embolies vasculaires ou lymphatiques...etc)

5 - 1 - 4 HORMONOTHÉRAPIE

Au sein de la tumeur, il peut exister des récepteurs hormonaux (RH) type œstradiol et/ou progestérone. Il existe une corrélation étroite entre les taux élevés des RH et une réponse au traitement hormonal.

On peut distinguer :

*** Hormonothérapie ablative** : la castration qui peut être chirurgicale ou chimique (agonistes de la LH-RH).

*** Hormonothérapie compétitive** par des antioestrogènes (Tamoxifène, Nolvadex à la dose de 20 mg/j).

*** Hormonothérapie additive** par des androgènes,

progestatifs.

* **Hormonothérapie inhibitrice** par l'amino-glutéthimide qui inhibe la synthèse des corticostéroïdes des surrénales.

5-1-5. LES THÉRAPIES CIBLÉS

Plusieurs types de thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées dans le traitement du cancer du sein comme le Trastuzumab (Herceptin) qui vise l'antigène Her2neu quand il est surexprimé sur les cellules tumorales, et améliore, ainsi, la survie globale.

d'autres types de thérapies ciblées sont utilisés notamment dans les stades métastatiques tel que le Pertuzumab.

5 - 2 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

On peut individualiser 3 catégories thérapeutiques

5 - 2 - 1- FORMES OPÉRABLES D'EMBLÉE : la décision thérapeutique doit être prise au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant tous les médecins traitants et la malade elle-même. Ces formes regroupent les T1, T2, T3; NO, NI; MO.

* Pour les tumeurs < 30 mm

Ces malades bénéficient d'un traitement conservateur. Elles sont traitées par tumorectomie avec curage axillaire suivie d'une radiothérapie du sein, de la paroi thoracique et un complément de dose sur le lit tumoral.

Si le curage axillaire est positif (N+), une irradiation des aires ganglionnaires satellites est indiquée.

* Pour les tumeurs > 30 mm

Elles sont traitées par une mammectomie de type Patey. Si le curage axillaire est positif, une irradiation locorégionale est indiquée. Le traitement général est réservé aux tumeurs de mauvais pronostic : N+ (envahissement axillaire), grade III de SBR, jeune âge, récepteurs hormonaux négatifs...

5 - 2 - 2- FORMES ÉVOLUÉES NON OPÉRABLES

Regroupant les T4, les N2 et les N3

Ces tumeurs sont traitées par une chimiothérapie néoadjuvante (8 cycles) suivie d'une évaluation clinique en vue d'une chirurgie radicale de type patey.

Une radiothérapie est indiquée après la chirurgie de façon systématique.

5 - 2 - 3- FORMES MÉTASTATIQUES D'EMBLÉE

Sont traitées par un traitement général (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée). Le traitement local ne doit pas être négligé : chirurgie de propreté (mammectomie), ou décompressive (laminectomie) ou radiothérapie palliative.

5 - 2 - 4 RÉCIDIVES ET MÉTASTASES

Sont traitées par radiothérapie et/ou chirurgie avec un traitement général.

5 - 2 - 5 CANCERS IN SITU

Constituent une maladie prénéoplasique et parfois diffuse à tout le sein. Le sein entier doit être traité soit par

mammectomie soit par tumorectomie suivie d'une irradiation.

5 - 3 COMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles sont inhérentes au traitement locorégional et à la chimiothérapie.

5-3-1 COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE

Complications infectieuses, défaut ou retard de cicatrisation, lymphoedème du membre supérieur, lymphocèle de la paroi ...ect

5-3-2 COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE

Peuvent être aiguës ou chroniques il peut s'agir d'une radiodermite de la paroi thoracique ou du sein, d'une fibrose cutanée, d'une fibrose pulmonaire, voir même de cancers secondaires...etc

5 - 3 - 3 COMPLICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE :

Sont d'ordre psychologiques, hématologiques (chute des éléments figurés du sang), cardiaque (myocardite), digestifs (vomissements,...), alopecie, ménopause précoce, cutanée (nécrose cutanée en cas d'injection extravasculaire)...

6- ÉVOLUTION

La surveillance des malades traitées doit être régulière tous les 3 mois les deux premières années et tous les 6 mois pendant trois ans et de façon annuelle à partir de 5 ans. Elle doit être prolongée en raison de la possibilité, de métastases tardives. La surveillance doit comporter :

- un examen clinique complet
- un examen sénologique
- une mammographie annuelle

Les autres examens paracliniques seront demandés en cas de symptomatologie.

Guérison est possible surtout pour les stades de début le taux de survie à 5 ans est de 50- 60 % et à 10 ans il est de 45 %. Il existe des formes de pronostic grave.

Formes inflammatoires (T4d) ont une survie qui a été améliorée par la chimiothérapie première (10 à 30 % à 5 ans).

- Par contre les tumeurs < 30 mm, ont un pronostic meilleur (85 % de survie 5 ans).

7- FACTEURS PRONOSTIQUES

Les éléments de pronostic du cancer du sein sont cliniques, histologiques biologiques :

* Sur le plan clinique, on cite par ordre de gravité :

- le stade TNM : plus le stade est avancé moins bon est le pronostic
- L'atteinte ganglionnaire.
- L'âge jeune de la malade.

* La taille tumorale histologique

- L'atteinte ganglionnaire axillaire confirmée histologiquement est le facteur pronostique essentiel. Le pronostic est d'autant plus mauvais que le nombre de ganglions axillaires envahis est grand et qu'il existe une rupture capsulaire.
- Certains types histologiques ont une valeur favorable : mucineux, tubuleux, médullaire, papillaire.
- Un grade histopronostic bas est de bon pronostic ainsi que l'absence d'embolie lymphatique.

* Sur le plan biologique :

Les tumeurs riches en récepteurs hormonaux (estrogènes et progestatifs) seraient sensibles au traitement hormonal et sont de bon pronostic les tumeurs Her2neu positif ou triples négatif sont de plus mauvais pronostic.

8- DÉPISTAGE

La nécessité de dépister le cancer du sein s'impose, car :

- Il s'agit d'un cancer fréquent et grave.
- Son évolution est lente avec une longue phase préclinique.
- Avec une bonne fiabilité et efficacité des méthodes de dépistage. Le cancer du sein peut être diagnostiqué précocement par l'autopalpation, l'examen médical systématique et la mammographie. Il est recommandé de se faire une mammographie tous les 2 ans à partir de 55 ans et jusqu'à l'âge de 75 ans.

CONCLUSION

Le cancer du sein est fréquent et grave, son pronostic est amélioré par une meilleure association thérapeutique. Le dépistage du cancer du sein reste le meilleur garant pour la conservation du sein et la guérison.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Maalej M. et al. Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique. Bull Cancer 1999 ; 86 (3) : 302-6.
- Maalej M. et al. Cancers du sein. In : Cancérologie Pratique. Maalej Med : Centre de Publication Universitaire 1999- 301-10.
« Breast Cancer Treatment » : plus de 2500 pages Web

DÉPISTAGE DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Argumenter les principes du dépistage d'un cancer.
- Décrire l'histoire naturelle du cancer du col.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire du cancer du col.
- Expliquer les principes de dépistage du cancer du sein.

PLAN

I. CRITÈRES POUVANT JUSTIFIER LA MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE

II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE PRÉVENTION

- a. La prévention primaire
- b. La prévention secondaire
- c. La prévention tertiaire

III. DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

- 1) INTRODUCTION
- 2) HISTOIRE NATURELLE
- 3) TEST DE DÉPISTAGE

4) RÉSULTATS DES BIOPSIES

5) CONDUITE A TENIR EN FONCTION DU RÉSULTAT DE LA BIOPSIE

6) PRÉVENTION

IV. DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

- 1) FRÉQUENCE
- 2) GRAVITE ET AMÉLIORATION DU PRONOSTIC DES FORMES PRÉCOCES
- 3) TEST DE DÉPISTAGE
- 4) MODALITÉS DE DÉPISTAGE

I. CRITÈRES POUVANT JUSTIFIER LA MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE

Ce sont :

- une fréquence élevée dans l'absolu ou dans une population définie à forte incidence
- une affection grave
- l'amélioration du pronostic liée au traitement des formes précoces
- une histoire naturelle (avec facteur de risque et notion de phase préclinique longue)
- un test de dépistage : très sensible (dépiste tous les cancers) et très spécifique (lorsqu'il existe une anomalie du test, la probabilité que le cancer existe est forte), simple, acceptable à titre individuel (morbidité), applicable au niveau d'une population (économique).

Les cancers gynécologiques qui s'apprêtent bien au dépistage actuellement sont le cancer du col et le cancer du sein.

II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE PRÉVENTION

- a. La prévention primaire : consiste à empêcher l'apparition des cancers et donc doit agir sur les facteurs de risques.
- b. La prévention secondaire : vise à dépister une maladie à un stade initial.
- c. La prévention tertiaire : prévient les séquelles de la maladie et des traitements et concourt à réinsérer les patientes.

III. DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

1) INTRODUCTION

Le cancer du col utérin a plusieurs particularités :

- L'incidence est de 10 pour 100 000 femmes par an selon les régions → Cancer rare.
- 2^{ème} cancer gynécologique dans le monde.
- Il s'agit d'une maladie sexuellement transmissible
- L'agent pathogène a été identifié : les papillomavirus oncogènes (HPV) ;
- Son histoire naturelle est bien connue, et l'intervalle entre la première transformation cellulaire et le cancer invasif est en moyenne de 13 ans ;

- En le dépistant, on va mettre en évidence non seulement des cancers infracliniques, mais nombre de lésions précancéreuses : en les traitant, on fera la prévention secondaire du cancer invasif;
- En Tunisie, peu de femmes sont dépistées et les formes graves du cancer invasif demeurent;

2) HISTOIRE NATURELLE

Dans un col utérin normal, la ligne de jonction entre la muqueuse glandulaire et la muqueuse malpighienne est une zone de mouvements et elle est particulièrement sensible à l'action des virus, les phénomènes de cicatrisation permanents qui s'y déroulent peuvent être viciés par ces virus et aboutir à une dysplasie.

On estime que le délai moyen entre une dysplasie légère (CIN1) et une dysplasie sévère (CIN3) ou un cancer in situ est de 7 à 9 ans, le passage à l'invasivité étant de 5-10 ans.

Les FCV permettent de dépister les états précancéreux et les carcinomes in situ du col utérin : jusqu'à ce stade, les traitements sont constamment efficaces sans que la survie des patientes soit menacée.

Histoire naturelle assez bien connue => possibilité de schéma de dépistage.

Il s'agit d'une pathologie infectieuse dans plus de 90 % des cas : les Human Papilloma Virus (16- 18...) sont les plus souvent impliqués.

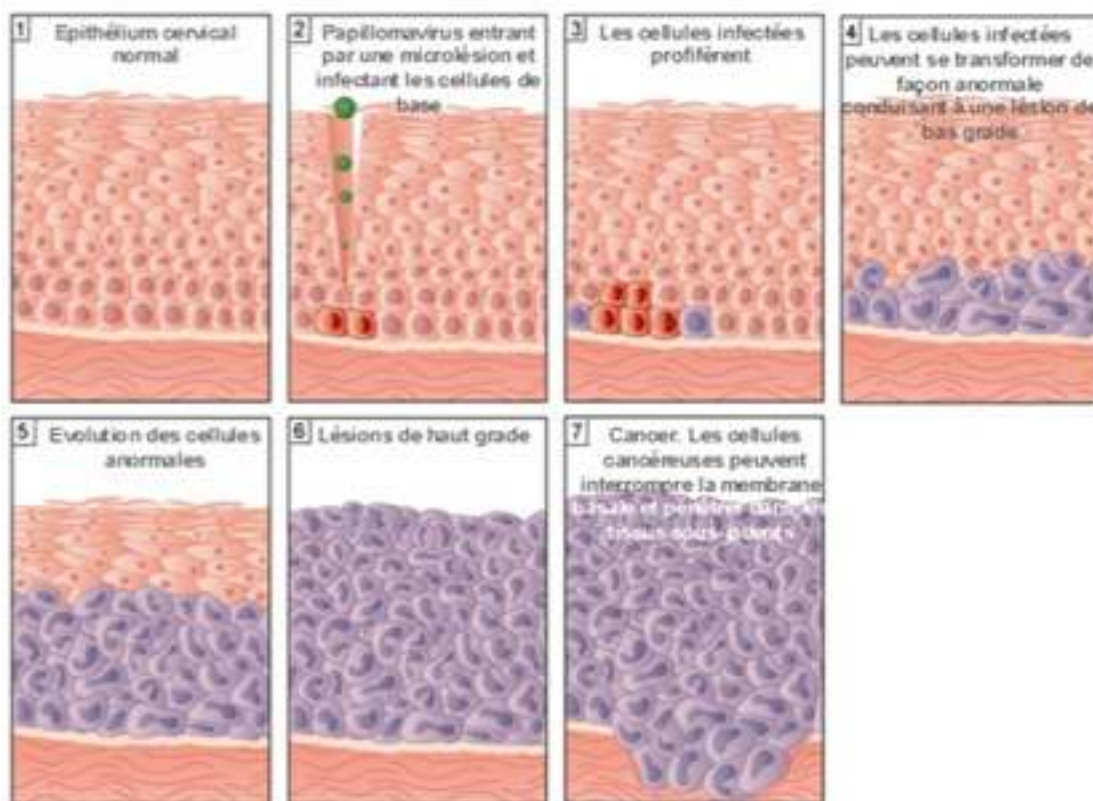
Les facteurs de risque du cancer du col sont principalement liés :

- au comportement sexuel : premiers rapports sexuels précoces, multiparité et première grossesse à un terme précoce, maladie sexuellement transmissible, nombreux partenaires sexuels;
- au tabagisme qui par l'accumulation de toxiques dans la glaire cervicale concourt à la cancérisation du col.

Ces facteurs de risque désignent donc une population socialement défavorisée (dont l'accès au « réseau de soins » n'est pas toujours aisé);

- à la contraception orale RR : 1,2 après 5 ans (tumeur glandulaire);
- au déficit immunitaire (antécédent de transplantation d'organes, HIV). Facteurs de risque identifiés => adaptation du dépistage, prévention.

Histoire naturelle du KC du col



3) TEST DE DÉPISTAGE

Cette histoire naturelle que l'on connaît bien explique que le frottis soit efficace, et permette une diminution spectaculaire de la mortalité par cancer du col dans les pays où le dépistage est organisé de manière efficace. Il est recommandé d'effectuer des frottis cervico-vaginaux à partir de 20 à 25 ans, et ensuite des frottis triannuels jusqu'à 65 ans.

La classification de Bethesda : Les pathologistes américains ont eu le souci de proposer une interprétation du frottis cervico-vaginal utilisable par tous les cliniciens. Dans le compte-rendu cytopathologique du FCV doivent figurer : la qualité du prélèvement; un compte-rendu standardisé; une conclusion simple et explicite indiquant au clinicien quelle démarche lui est conseillée. En cas d'anomalie du frottis, la patiente doit être référée à un gynécologue pour une colposcopie avec biopsies dirigées ou un contrôle en fonction de l'anomalie constatée sur le frottis.

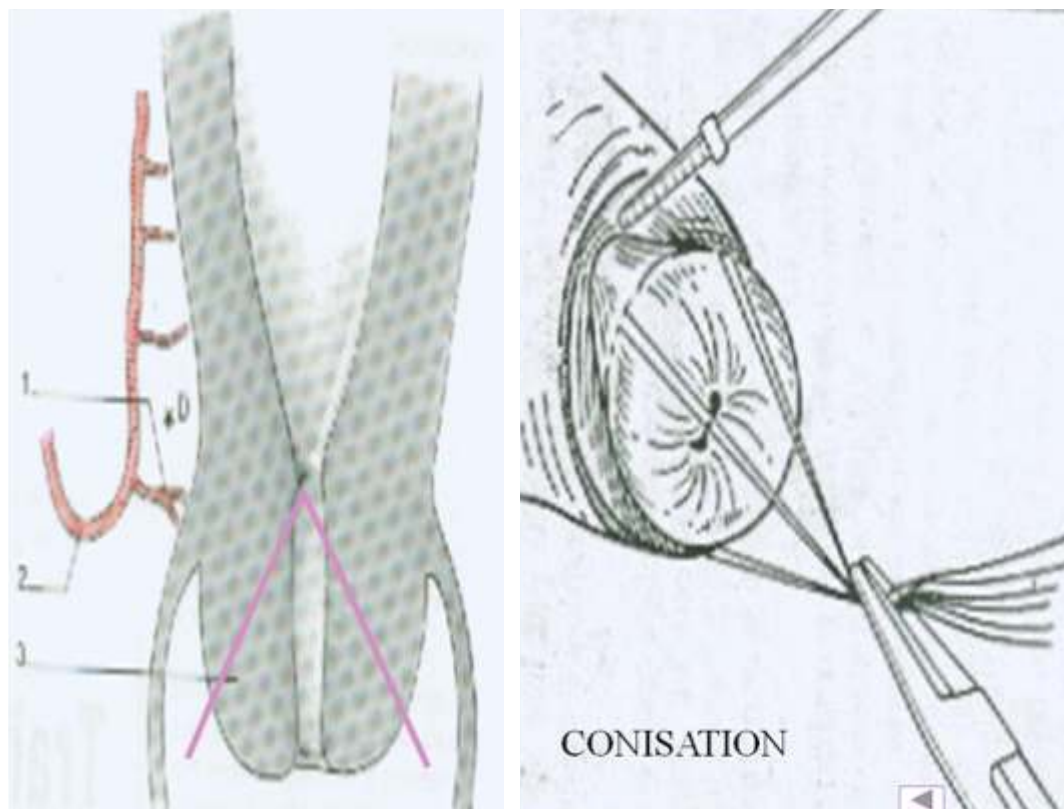
4) RÉSULTATS DES BIOPSIES

- CIN 1 (**CERVICAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA**) (anomalies cellulaires du tiers profond de l'épithélium)
- CIN 2 (anomalies intéressant les 2 tiers profonds)
- CIN 3 (anomalies intéressant toute l'épaisseur)

5) CONDUITE A TENIR EN FONCTION DU RÉSULTAT DE LA BIOPSIE

CAT à tenir thérapeutique devant une CIN 1 → Traitement destructeur (Électrocoagulation, Cryothérapie, Laser CO2) (condition : ligne de jonction bien vue à la colposcopie)

CAT à tenir thérapeutique devant une CIN 2 OU 3 → Conisation



6) PRÉVENTION

La prévention primaire du cancer du col repose sur la réduction des facteurs de risque et le vaccin contre les HPV oncogènes. Il est donc recommandé l'arrêt du tabagisme et la prévention des maladies sexuellement transmissibles et le traitement des infections génitales du couple et des dysplasies cervicales. Depuis 2006, un vaccin contre les 2 principaux génotypes HPV oncogènes (HPV16 et HPV18) est disponible. Il a une efficacité proche de 100 % sur les lésions induites par ces HPV, lésions qui précèdent l'apparition du cancer invasif du col utérin. Il existe deux vaccins disponibles (Gardasil et Cervarix).

Le public cible est le suivant :

- les jeunes filles de 11 et 14 ans
- l'âge de rattrapage est limité à 20 ans. Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination.

Les protocoles de vaccination comportent 2 ou 3 doses. Aucun rappel n'est nécessaire.

IV. DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

1) FRÉQUENCE

Une femme sur 8 fera un cancer du sein dans le monde et 1/25 en Tunisie.

Le pic de fréquence de mortalité est de 60 ans. C'est un cancer fréquent.

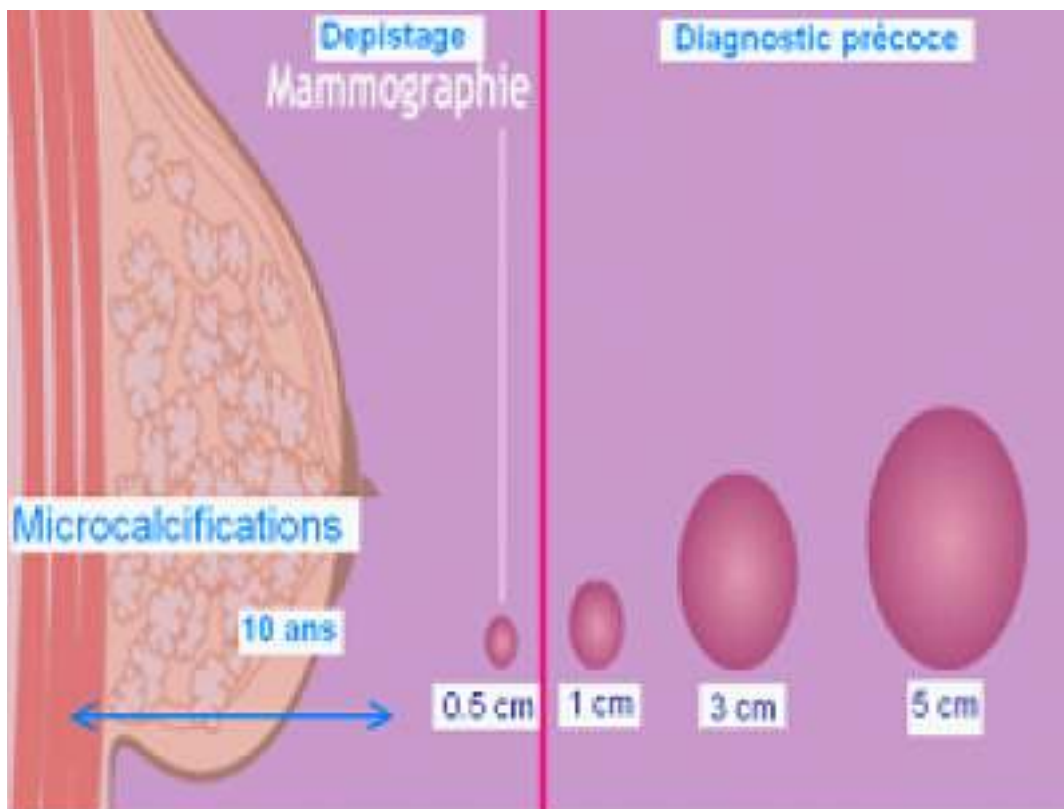
2) GRAVITÉ ET AMÉLIORATION DU PRONOSTIC DES FORMES PRÉCOCES

La mortalité enregistre de lents progrès liés au diagnostic plus précoce et aux progrès thérapeutiques (nouvelles drogues, meilleures indications des traitements adjuvants), de l'ordre de 10 000 décès par an. La survie globale à 5 ans est de 80 %, oscillant entre 95 % pour les stades I et 30 % pour les stades.

Le pronostic des formes précoces permet de justifier le dépistage organisé.

3) TEST DE DÉPISTAGE

La mammographie peut dépister des lésions tumorales à partir d'une taille moyenne de 5 mm (avec des variations importantes selon la situation de la lésion et la densité mammaire), tandis que la palpation ne dépiste en moyenne que des tumeurs de plus de 1 cm (correspondant à 10 ans d'évolution). Or il existe une corrélation nette entre la taille tumorale et le risque d'extension métastatique (on estime qu'environ 50 % des tumeurs de plus de 3 cm sont déjà métastatiques). De plus la mammographie permet de diagnostiquer des lésions malignes non encore invasives (carcinomes in situ) en mettant en évidence en particulier des microcalcifications mammaires, dont le pronostic est excellent après traitement.



4) MODALITÉS DE DÉPISTAGE

Chez les patientes de 50 à 74 ans, examen clinique précédant une mammographie avec deux incidences (oblique et face), tous les deux ans, associée à des examens complémentaires si nécessaires dans le même temps. Le test de dépistage a démontré son efficacité en termes de réduction de la mortalité.

Dépistage débuté à 40 ans si antécédent familial du premier degré de cancer du sein (ou 10 ans avant l'âge de découverte du cas indexe dans la famille).

Conduite en fonction du résultat de la mammographie de dépistage (nodule ou microcalcifications)

<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR0 (non concluant, nécessite un complément d'exploration) ⊗ ACR 3 ⊗ ACR 4 ⊗ ACR 5 		Les adresser aux gynécologues	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR 1 ⊗ ACR 2 		mammographie normale REFAIRE TOUS LES 2 ANS	

		ACR 1 (normale) ACR2 (bénin)	ACR3 (probablement bénin)	ACR4 (suspect)	ACR 5 (fortement évocateur)
Opacité	Taille	Idem palpation		Plus petite que palpation, polylobaire	
	Densité	Homogène		Hétérogène, centre dense	
	Contours	Réguliers		Polylobés, Irréguliers, spiculés, mal limités, stellaire	
Rétraction cutanée en regard		0		+	
Calcifications		Annulaires, punctiformes, cupuliformes		Vermiculaires, irrégulières Groupées en foyers	
Architecture		Organisée		Désorganisée	
CAT		Pas de surveillance	Mammographie M6 Ou biopsie	Histologie nécessaire ++	

Classification ACR du cancer du sein

Si nécessité de preuve histologique :

- Repérage par harpon pour exérèse chirurgicale pour les nodules de très petite taille (<6 mm) et les microcalcifications.
- Si nodule de taille compatible avec une microbiopsie (concertation avec le radiologue) → Microbiopsie écho-guidée.