

THÈME CANCÉROLOGIE

## Quelle place pour l'hormonothérapie en situation néoadjuvante ?

F. LEREBOURS

Onco-sénologie, Institut Curie, Saint-Cloud

L'hormonothérapie néoadjuvante a été utilisée historiquement pour les patientes avec un cancer du sein RH+, âgées et/ou trop fragiles pour recevoir une chimiothérapie avant une chirurgie optimale. Depuis les années 2000, cette option de traitement a connu un regain d'intérêt avec la publication d'essais de phase III montrant une supériorité des anti-aromatases sur le tamoxifène, et est désormais admise par les conférences de consensus comme un traitement efficace pouvant être proposé aux patientes post-ménopausées, avec un cancer du sein RH+ fort/HER2- en vue d'une chirurgie conservatrice. La durée de traitement avant chirurgie est d'environ 4 à 6 mois. Le pronostic à terme peut être établi par l'évaluation du Ki67 en cours de traitement et/ou sur le PEPI score effectué sur la pièce opératoire. Suite page 3

ENDOCRINOLOGIE

## Le fœtus : cible privilégiée des perturbateurs endocriniens environnementaux

L. GASPARI, F. PARIS, M.-O. GOBILLARD-SOYER, N. KALFA, S. HAMAMAH, C. SULTAN



Lire page 18

## SOMMAIRE

### THÈME CANCÉROLOGIE

#### 03 Quelle place pour l'hormonothérapie en situation néoadjuvante ?

F. LEREBOURS

#### 04 Antiestrogènes et chimioprévention du cancer du sein

D. ROTTEN

#### 14 Tatouage de l'aréole : la nécessité de bien faire

M. RAVIER

#### 08 CHIRURGIE Utilisation des tissus natifs dans le traitement du prolapsus génital de la femme

Étude rétrospective : à propos de 534 cas  
M. MEDJTOH, I. NAIT ABDERRAHMANE

#### 11 AVIS D'EXPERT Responsabilité civile du gynécologue-obstétricien exerçant en libéral

V. ESTÈVE



#### 12 SEXOLOGIE PRATIQUE Les troubles de la lubrification

E. MOREAU, A. ROMBY

#### 14 IMAGERIE Désinfection des sondes d'échographie endovaginales

J.-M. LEVAILLANT



#### 16 PIÈGES EN IMAGERIE MAMMAIRE Les échographies de contrôle ne suffisent pas !

C. FARGES, S. COHEN-ZARADE

#### 16 DIABÉTO-MÉTABOLISME Élévation même modérée de la glycémie avant la grossesse : un risque à ne pas méconnaître

B. BAUDUCEAU

#### 17 MÉTABOLISME Après la chirurgie bariatrique, la grossesse est à risque : des recommandations pour mieux faire

J.-L. SCHLIENGER

#### 18 ENDOCRINOLOGIE Le fœtus : cible privilégiée des perturbateurs endocriniens environnementaux

L. GASPARI, M.-O. SOYER-GOBILLARD, N. KALFA, S. HAMAMAH, C. SULTAN

#### 19 ACTU PHARMA



Retrouvez le nouveau programme sur [www.gynecologie-pratique.com](http://www.gynecologie-pratique.com), voir page 10

30<sup>e</sup> Salon de  
**GYNÉCOLOGIE  
OBSTÉTRIQUE PRATIQUE**

DIRECTION SCIENTIFIQUE : D. ZARCA

COMITÉ SCIENTIFIQUE :

B. DEVAL - F. LÉCURU - J.-M. LEVAILLANT  
S. MIMOUN - J. MONSONÉGO - P. PUJOL  
D. ROTTEN - É. SEBON - M. SPIELMANN  
K. ZARCA

30  
ANS

01-02-03  
AVRIL 2020

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS  
Niveau 3  
2, place de la Porte Maillot - 75017 Paris

# Le fœtus : cible privilégiée des perturbateurs endocriniens environnementaux

L. GASPARI<sup>1</sup>, F. PARIS<sup>1</sup>, M.-O. GOBILLARD-SOYER<sup>2</sup>, N. KALFA<sup>3</sup>, S. HAMAMAH<sup>4</sup>, C. SULTAN<sup>1</sup>  
 1. Unité d'endocrinologie et de gynécologie pédiatrique, département de pédiatrie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier  
 2. Association Hhorage France et Université Sorbonne  
 3. Département de chirurgie et urologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, CHRU de Montpellier  
 4. Service de biologie de la reproduction, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier

Ces dernières années, de nombreuses données cliniques, épidémiologiques et expérimentales ont contribué à faire émerger le rôle crucial de l'environnement intra-utérin dans la croissance et le développement ultérieur de l'individu<sup>(1)</sup>. L'impact de l'exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) est venu renforcer le concept de l'origine fœtale d'une pathologie à l'âge adulte<sup>(2)</sup>.

## Le placenta = barrière : filtre ou éponge ?

Il est admis que le développement du fœtus dépend en grande partie de la formation adéquate du placenta et notamment de son système vasculaire, au début de la vie intra-utérine. Contrairement au dogme généralement admis, le placenta ne représente pas une « barrière » de protection : il est apparu récemment que de nombreux PEE traversent le placenta pour impacter le fœtus et l'ensemble des organes et des tissus<sup>(3)</sup>. Dans un travail publié récemment, Van Overmeire et coll. rapportent la présence de pesticides, de plastifiants, de retardateurs de flamme, de composés de filtres UV, de parabènes (cosmétiques) au sein de placentas humains<sup>(4)</sup>. Parmi les milliers de PEE qui contaminent la femme enceinte, à travers l'eau qu'elle boit, l'air qu'elle respire<sup>(5)</sup>, les nutriments qu'elle ingère et les produits

qu'elle adsorbe, un grand nombre d'entre eux risquent d'impacter le fœtus<sup>(6)</sup> ; il y a quelques années, une étude américaine rapportait, en effet, la présence de 287 PEE dans le sang du cordon de nouveau-nés, reflétant le niveau de la contamination fœtale. Depuis, ces données ont été confortées par plusieurs études qui ont toutes étayé la vulnérabilité de la vie fœtale, la susceptibilité des premiers mois de la vie intra-utérine pour le développement et la croissance du fœtus. De plus, à partir d'études épidémiologiques et expérimentales, il est apparu que la vie fœtale<sup>(6)</sup> était déterminante pour l'avenir clinique de l'enfant comme celui de l'adulte. On comprend dès lors pourquoi toute contamination fœtale par des PEE est susceptible d'entraver son développement somatique, psychomoteur et ses capacités de reproduction<sup>(7)</sup>, illustrant le concept de l'origine fœtale de la pathologie à l'âge adulte (figure 1). Il faut également préciser qu'à partir de modèles animaux, de

cultures de trophoblastes ou d'explants, les PEE sont capables de réduire, voire d'inhiber la formation du placenta et de son système vasculaire, par apoptose cellulaire secondaire à une augmentation du stress oxydant. Il faut désormais considérer que les PEE impactent le développement du fœtus à travers 2 mécanismes : – en altérant la placentation, c'est-à-dire le système vasculaire support de la croissance fœtale<sup>(8)</sup> ; – en perturbant l'équilibre hormonal, indispensable à la différenciation et à la croissance du système nerveux, des glandes endocrines, exocrines, du tissu adipeux... La contamination fœtale par les PEE joue un rôle fondamental dans la reprogrammation épigénétique<sup>(9,10)</sup> : méthylation de l'ADN, expression de miRNA, etc.

## Perturbateurs endocriniens environnementaux

Ce sont des substances chimiques (ou un mélange de substances) fabriquées par l'homme, qui altèrent les fonctions du système endocrinien et induisent des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de sous-populations. La production de ces substances chimiques a augmenté de manière exponentielle depuis les années 2000. L'agence américaine de l'environnement estime qu'il existe plus de 100 000 substances, dont près de 10 000 sont considérées comme des PEE que nous inhalons, ingérons, respirons, manipulons. Il s'agit de pesticides,

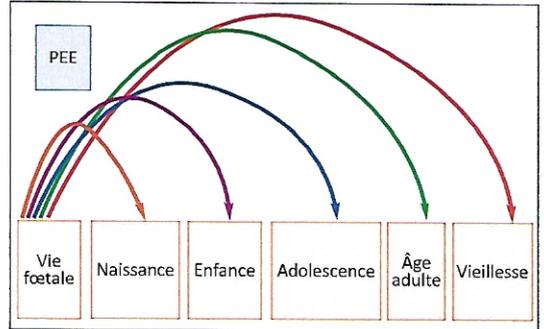


Figure 1. Le concept de l'origine fœtale d'une pathologie à l'âge adulte.

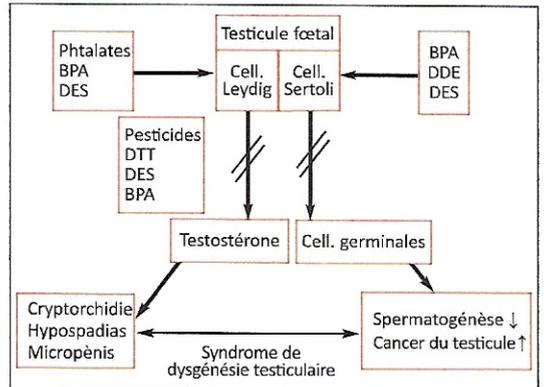


Figure 2. Conséquences de la contamination du testicule fœtal par le PEE : le syndrome de dysgénésie testiculaire.

de plastiques (bisphénol A, phtalates), de cosmétiques, d'estrogènes de synthèse, de métaux lourds, de nanoparticules... La difficulté de matérialiser la contamination par les PEE tient au fait qu'ils sont inodores, incolores, et insipides. Cette épidémie silencieuse, insidieuse et sournoise est d'autant plus nocive qu'elle survient pendant la vie fœtale et qu'elle s'exprimera des mois, des années plus tard.

## Principales conséquences cliniques de la contamination intra-utérine

Il s'agit :  
 – en période néonatale : malformations des organes génitaux externes chez le garçon (hypospadias, micropénis, cryptorchidie), retard de croissance intra-utérin ;  
 – pendant l'enfance : retards de développement psychomoteur

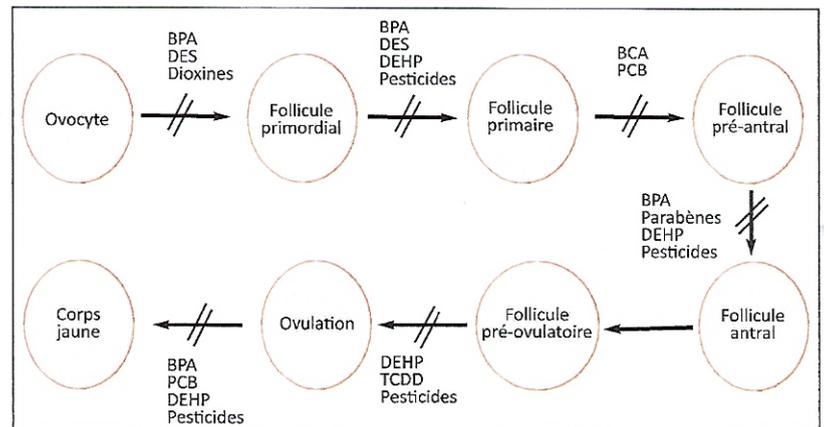


Figure 3. Action des PEE sur le développement de l'ovaire et la maturation folliculaire (vie fœtale/adulte).

### Offre d'abonnement

**GYNÉCOLOGIE  
OBSTÉTRIQUE  
PRATIQUE**

**1 AN D'ABONNEMENT À LA REVUE (10 N°)**

INDIQUEZ VOS COORDONNÉES COMPLÈTES

Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Adresse : \_\_\_\_\_  
 CP : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_  
 eMail : \_\_\_\_\_

SÉLECTIONNEZ VOTRE FORMULE

France métropolitaine : 38 €  
 Étranger : 56 €  
 Étudiant : 30 €  
(avant de joindre une photocopie de votre carte d'étudiant en cours de validité)

Vous recevrez votre facture sous 10 jours. Pensez à bien la conserver pour déduction fiscale.

**RETOURNEZ VOTRE BULLETIN  
ACCOMPAGNÉ DE VOTRE  
RÈGLEMENT**

L.E.M. MEDICAL  
56, bd de la Mission Marceau  
45 000  
91318 Crèzeville Cedex  
WEB www.gynecologie-pratique.com

Pour tout renseignement  
www.monabonnement.info

L.E.M. MEDICAL

(troubles du spectre autistique), obésité, puberté précoce chez la fille ;

– chez l'adulte : réduction de la spermatogenèse (figure 2), risque de cancer du testicule, insuffisance ovarienne prématurée, SOPK, endométriose, risque de cancer du sein, chez la femme (figure 3), syndrome métabolique, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, maladie de Parkinson, cancers hormono-dépendants.

Voilà pourquoi cette période de vulnérabilité maximale que représente la vie intra-utérine imposerait une protection rigoureuse contre cette agression chimique de grande ampleur. En effet, depuis quelques années, la pollution de l'homme et de l'écosystème par les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) est apparue comme un problème de santé publique de premier plan.

## Discussion

Véritable scandale sanitaire, économique, social, éthique et juridique, la pollution foetale par les PEE impacte le développement de l'homme, contribue à l'explosion des maladies chroniques chez l'adulte et représente une singulière préoccupation pour les générations futures.

Pourtant, l'exemple de la contamination délibérée par l'agent Orange au Vietnam, un puissant pesticide, comme celui du scandale du distillibène, un xénoestrogène, « médicament » prescrit à des milliers de femmes enceintes, aurait dû alerter les médecins, autant que les citoyens et les responsables politiques, sur les dangers des PEE chez la femme enceinte. En effet, dans les années qui suivirent l'épandage aérien de l'agent Orange (dioxine), lors de la guerre américano-vietnamienne, des malformations multiples et des cancers ont été observés chez des milliers d'enfants. De plus, cet impact persiste pendant plusieurs générations. La prescription inconsiderée du distillibène (DES), un xénoestrogène, à des millions de femmes enceintes dans le but de maintenir une grossesse à risque, a généré de nombreuses malformations des organes génitaux internes et externes chez les descendants, un risque élevé de cancer du vagin chez des adolescentes de mères DES, et plusieurs autres anomalies du développement somatique ou psychique. La transmission transgénérationnelle de cette contamination foetale, bien analysée chez l'animal, commence à être documentée chez l'homme<sup>(12)</sup> et soulève parmi des experts de la santé environnementale une interrogation tout à fait légitime pour l'avenir des générations futures.

Malgré l'existence de ces deux scandales sanitaires historiques, véritables « modèles cliniques expérimentaux » de la contamination de l'homme par les pesticides/PEE, nous n'avons pas eu la pertinence de tirer les leçons qui s'imposaient...

L'inquiétude grandissante des médecins, des chercheurs, des citoyens tient d'abord au vaste terrain d'action des PEE<sup>(13)</sup> : initia-

lement décrits comme des produits chimiques susceptibles de perturber l'équilibre androgène/estrogène, ces polluants sont également capables d'altérer la fonction thyroïdienne (notamment pendant la vie foetale), l'équilibre métabolique, immunologique, l'activité du microbiote et, *last but not least*, les phénomènes de croissance et de différenciation cellulaire, impliqués dans le développement de cancers. Ils échappent de plus aux principes de toxicologie classique où la dose fait le poison ; ils peuvent présenter une action synergique et amplificatrice (effet cocktail) et s'accumuler dans le tissu adipeux pendant des années pour certains entre eux.

Alors que la Charte de l'environnement imposait à chaque homme le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé, que l'OMS précise que l'environnement représente l'un des déterminants de notre santé, rares sont ceux qui ont été sensibilisés aux alertes de Hans Jonas, qui annonçait, il y a près de 50 ans, que l'absence de préservation de notre environnement constituait un crime à l'encontre des générations à venir. Ajoutons qu'en France, la garantie des droits des enfants impose une observance rigoureuse de la protection du fœtus. Si l'on ajoute le risque d'une transmission transgénérationnelle des conséquences des pesticides, on mesure à sa juste valeur l'urgence d'une réflexion éthique que devrait susciter la pollution par les pesticides et autres perturbateurs endocriniens. Nous sommes redevables pour les générations futures du désastre à venir.

Enfin, l'évaluation de cette pollution se heurte à un système juridique, confronté à l'incapacité d'établir un lien de causalité, un lien entre exposition et effet. Repenser les voies classiques d'action en responsabilité devient, pour les experts, une priorité.

Face à cette situation, la stratégie de communication de l'industrie des pesticides reste inchangée. Ses dirigeants continuent d'ignorer/de minimiser les dangers pour l'homme et la nature. Véritables marchands de doute, ils n'hésitent pas à financer de pseudo-travaux scientifiques afin de créer une fausse impression de controverse ! Ce lobby de pesticides, à coup de millions d'euros, a réussi à développer une véritable école de mensonge : ils osent garantir l'innocuité des produits chimiques, utilisent l'argument éhonté d'une réduction de la production agricole en cas de limitation de l'utilisation de pesticides, ils continuent d'évoquer un chantage à l'emploi, une absence d'alternative aux pesticides. Pourtant, l'agriculture raisonnée, ou biologique, n'a pas altéré la production agricole ni l'équilibre budgétaire de certains pays, comme le Danemark, qui ont eu l'intelligence de privilégier la protection de l'environnement et la santé des citoyens.

En attendant, un engagement individuel et collectif s'impose. Ne pas se résigner, favoriser une alternative écologique, développer des substituts aux pesticides.

## Conclusion

Les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales sont suffisamment solides pour imposer une prise de conscience urgente de la gravité des conséquences de la pollution environnementale dans la population et plus particulièrement pour les femmes enceintes. Les autorités politiques doivent en tirer les conclusions qui s'imposent et privilégier une hygiène chimique, si nous voulons protéger le développement normal du fœtus, l'avenir de nos enfants et celui des générations futures. ■

## Références

1. Gore C et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015 ; 36 : E1-E150.
2. Heindel JJ et al. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol* 2017 ; 68 : 34-48.
3. Luyten LJ et al. Air pollution and the fetal origin of disease: A systematic review of the molecular signatures of air pollution exposure in human placenta. *Environ Res* 2018 ; 166 : 310-23.
4. Van Overmeire I et al. Simultaneous determination of parabens, bisphenols and alkylphenols in human placenta by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019 ; 1121 : 96-102.
5. Woods MM et al. Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environ Health* 2017 ; 16 : 115.
6. Burton GJ, Jauniaux E, FRCOG. Pathophysiology of placental derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018 ; 218 (2-suppl) : S745-S761.
7. Caserta D et al. Maternal exposure to endocrine disruptors and placental transmission: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2018 ; 34 : 1001-4.
8. Yang C, Song G, Lim W. A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placental. *Chemosphere* 2019 ; 231 : 326-36.
9. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics* 2017 ; 9 : 333-50.
10. Vlahos A et al. Human placental methylome in the interplay of adverse placental health, environmental exposure, and pregnancy outcome. *PLoS Genet* 2019 ; 15 : e1008236.
11. Kalfa N et al. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2574-7.
12. Carpenter DO, Sly PD. Environmental chemicals as endocrine disruptors. *Rev Environ Health* 2016 ; 31 : 399.

ACTU PHARMA

## Une avancée dans le cancer de l'ovaire avec le rucaparib

Rubraca® (rucaparib) est à présent disponible en France dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant. Le rucaparib est un inhibiteur de PARP 1, 2 et 3, administré par voie orale, en cours de développement dans de nombreuses tumeurs, en monothérapie ou en association à d'autres agents anticancéreux.

Rubraca® est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien chez les patientes ayant un cancer épithélial récidivant de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou un cancer péritonéal primitif de haut grade, sensible au platine, récidivant ou progressif, après une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

L'autorisation de mise sur le marché de Rubraca® est basée sur les résultats de l'étude ARIEL 3. Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle *versus* placebo a évalué le bénéfice en survie sans progression chez 564 patientes, soit 196 patientes mutées BRCA et 368 patientes non mutées BRCA (avec perte d'hétérozygotie dans la tumeur  $\geq 16\%$ ). La plupart des patientes étaient traitées pour une tumeur ovarienne (83,5 %) ; 27,7 % avaient reçu 3 lignes de traitement ; un quart avaient reçu du bevacizumab avant l'inclusion ; aucune n'avait reçu un autre inhibiteur de PARP. Le rucaparib devait être débuté au plus tard 8 semaines après la dernière dose de chimiothérapie. Parmi les patientes incluses, 32 % étaient en réponse complète à leur traitement le plus récent. L'intervalle sans progression jusqu'à l'avant-dernier traitement à base de platine était de 6 à 12 mois chez 39 % et > 12 mois chez 61 %.

ARIEL 3 montre une amélioration significative de la survie sans progression chez les patientes traitées par le rucaparib, comparativement au placebo dans la population en intention de traiter ainsi que dans les sous-groupes : réduction significative de 64 % du risque de progression (10,8 mois vs 5,4 mois,  $p < 0,0001$ ) ; la réduction du risque de progression est du même ordre de grandeur chez les patientes mutées BRCA (16,6 vs 5,4 mois) et non mutées BRCA (13,6 vs 5,4 mois). Parmi les effets indésirables, il faut signaler une augmentation des ALAT/ASAT survenant au début du traitement, réversible et rarement associée à une élévation de la bilirubine, ainsi que des effets indésirables hématologiques.

En pratique, Rubraca® doit être administré par voie orale, en monothérapie et traitement continu à raison de 2 prises à 12 heures d'intervalle, au plus tard 8 semaines après la dernière dose du schéma à base de platine. Trois dosages sont disponibles afin de permettre les ajustements posologiques (300 mg, 250 mg et 200 mg). Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patientes  $\geq 65$  ans, en cas d'insuffisance hépatique légère ou rénale légère à modérée. En revanche, Rubraca® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave. Les effets indésirables peuvent être pris en charge par des interruptions et/ou réductions de dose.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. ■

MD

D'après un communiqué Clovis Oncology



## Petites Annonces

### 53 - LAVAL

La Polyclinique du Maine à Laval (1h10 de Paris, 1h40 de Dinard) recherche un 3<sup>e</sup> chirurgien gynécologue sans obstétrique. L'établissement dispose de l'autorisation en cancérologie. Sur les prises en charges oncologiques, l'établissement effectue près de 4 000 séances par an de chimiothérapies ambulatoires. L'établissement est le premier opérateur du département. Installation libérale en secteur 2. Nous vous accompagnons dans vos démarches administratives et vous proposons une aide à l'installation.

Coordonnées 06 80 26 55 24 ou par mail [p.leray@groupe-saintgatiens.com](mailto:p.leray@groupe-saintgatiens.com)