



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

**Impact de la prise de contraception hormonale ou de la grossesse sur l'évolutivité d'une tumeur desmoïde en place ou sur la récurrence d'une tumeur desmoïde opérée. Analyse de la base de données clinico-biologique ALTITUDES**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2021 à 14h00  
au Pôle Formation

**Par Marion DEBAUDRINGHIEN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU JONARD**

**Monsieur le Docteur Anthony TURPIN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

---

### Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# CONTRIBUTION PERSONNELLE

## Mise en place du projet

- Analyse bibliographique
- Écriture du synopsis

## Matériel et méthode

- Réunion d'un groupe de travail interdisciplinaire (oncologue gynécologue et pédiatre) afin de répertorier et classe les contraceptions hormonales
- Recueil des données à partir des dossiers médicaux des patientes
- Ajout des questionnaires au CRF
- Contrôle de qualité des données, appel des patientes pour compléter les données manquantes
- Préparation des tables de données avant analyse statistique – discussion et analyse du rapport statistique

## Valorisation

- Présentation du projet lors de l'assemblée générale de l'association de patients SOS Desmoïde
- Contribution à l'écriture d'un abstract soumis à l'ESMO 2021
- Présentation orale lors du congrès ESMO 2021
- Contribution à l'écriture de l'article (format Eur J Cancer)

## ABREVIATION

COP	Contraception oestroprogestative
DF	Desmoid type fibromatosis
DIU	Dispositif Intra Utérin
EFS	Event Free Survival
ERE	Estrogen Response Element
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
RE	Récepteur estrogène
SERMS	Selectives Estrogen Receptor Modulator
TD	Tumeur Desmoïde

# Table des Matières

INTRODUCTION	12
I Généralité	12
A Présentation clinique	12
B Epidémiologie	12
C Facteurs de risques	12
1) Endogène	13
a) La Polypose Adénomateuse Familiale	13
b) Les facteurs hormonaux	13
2) Exogène	13
D Évolution	13
II Anatomopathologie	14
III MÉCANISMES MOLÉCULAIRES	15
A- Voie Wnt/ $\beta$ -caténine	15
1 Généralité	15
2 Rôle de la voie Wnt/ $\beta$ caténine	16
3 Mécanisme physio pathologique	16
3 Conséquence	17
IV Traitements	18
A Surveillance Active	18
B La chirurgie.	19
C Radiothérapie	19
D Traitements systémiques	19
E Approche thérapeutique	20
VI LA CONTRACEPTION	22
A Physiologie du cycle menstruel	22
1) Le cycle hormonal	22
2) Le cycle utérin	23
B Généralités sur la contraception	26
1) La contraception non hormonale	26
2) La contraception Hormonale	27
a - Les contraceptions oestroprogestatives (COP)	27
b - Progestatif seul	27
C Usage des contraceptifs en France	28

VII. LA GROSSESSE	29
A Physiologie de la grossesse	29
B Grossesse et TD	32
V Les tumeurs desmoïdes sont-elles hormonodépendantes ?	32
ARTICLE EN ANGLAIS	34
I Abstract	34
II Keywords	35
III Article	35
A Introduction	35
B Matériel et Méthode	37
C Résultats	40
D Discussion	54
E Références del'Article	57
DISCUSSION	59
REFERENCES	65

# INTRODUCTION

## I Généralité

### A Présentation clinique

Les tumeurs desmoïdes (TD) sont définies par l’OMS comme une prolifération monoclonale de fibroblastes ; elles se développent au sein des tissus mous profonds. Elles sont bénignes car ont la capacité d’infiltrer les tissus environnants mais sans potentiel métastatique. (1) Elles peuvent apparaître sur toute partie du corps. (2) On distingue, par ordre de fréquence : les TD abdominales (muscles de la paroi abdominale), les TD intra-abdominales (pelvis, méésentère, rétropéritoine), et les TD extra abdominales (cou, membres et leurs racines, thorax). Les patients peuvent présenter des symptômes : douleur, une impotence fonctionnelle et des signes de compression (selon la localisation tumorale : urétéro-hydronephrose, compression nerveuse, occlusion intestinale ...) voire une abcédation (3). Une découverte fortuite asymptomatique est également possible.

### B Epidémiologie

En France, on estime l’incidence annuelle à 300 (4). Elles surviennent à tout âge, avec un pic entre 31 et 44 ans selon les sources (4–6). Il existe une prédominance féminine avec un ratio de 7 femmes pour 3 hommes.(5)

### C Facteurs de risques

Les TD sont soit sporadiques soit d’origine familiale.



## 1) Endogène

### a) La Polypose Adénomateuse Familiale

Chez les personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale (PAF), liée à une mutation germinale du gène *APC*, le risque de développer une TD est de 4 à 32%, soit un risque relatif de 800 à 1000 par rapport à la population générale. Environ 15% des TD sont en lien avec une PAF. Dans la plupart des cas, les TD sont diagnostiquées après la colo-protectomie préventive. (7)

### b) Les facteurs hormonaux

Les données de la littérature montrent une incidence plus élevée chez les femmes jeunes en âge de procréer, une apparition ou une évolution lors des grossesses et du post partum, notamment pour les TD de la paroi abdominale. (8)

## 2) Exogène

Les traumatismes et les interventions chirurgicales pourraient favoriser l'apparition des TD. (8,9)

## D Évolution

L'évolution de ces tumeurs est imprévisible. Elles peuvent évoluer vers une régression spontanée (10), rester stable ou progresser. La mortalité de ces TD est faible bien que non nulle car elles peuvent infiltrer des organes vitaux. Chez les personnes atteintes de PAF, les TD constituent la première cause de mortalité depuis la mise en œuvre de la colo(prot)ectomie prophylactique. (11,12)

## II Anatomopathologie

Les TD sont décrites comme une prolifération (myo)-fibroblastique peu dense associée à du tissu collagène hyalinisé abondant. Elles sont souvent très mal limitées et envahissent les tissus avoisinants. Morphologiquement, on retrouve des tumeurs mal limitées avec des trabéculations, elles sont fermes avec un aspect nacré.

Microscopiquement, les TD sont composées de cellules fusiformes allongées entourées d'un collagène abondant avec des noyaux réguliers de petite taille à cytoplasme clair. Il y a peu d'atypie cytologique. Elles ont une organisation en fascicule. Au sein de ces fascicules, elles sont régulièrement espacées.

L'immunohistochimie montre que la plupart des tumeurs expriment l'actine des muscles lisses. On retrouve toujours la présence de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie.(13–15)

Dans le spectre des tumeurs fibroblastiques, c'est un marqueur assez caractéristique.

Dans la PAF, les TD ont une expression réduite de  $\beta$ -caténine. (9,16)

Une étude française a montré que de nombreuses tumeurs desmoïdes étaient mal diagnostiquées avant seconde opinion anatomopathologique. Dans cette étude évaluant le diagnostic des sarcomes, GIST et tumeurs desmoïdes, il a été démontré 14% de discordance, dans la plupart des cas des tumeurs bénignes ou non sarcomateuses étaient diagnostiquées en tant que sarcome (17). Le diagnostic de TD doit être confirmé par un centre expert. (18)

# III MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

De nombreuses voies de signalisations ont été découvertes, comme les voies mTOR, PI3Kinase/ ATK, JAK/STAT, Notch, Hedgehog. Cependant, la principale voie de signalisation impliquée dans les TD est la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine. (19)

## A- Voie Wnt/ $\beta$ -caténine

Classiquement, les tumeurs desmoïdes peuvent être divisées en deux entités : les TD sporadiques associés à une mutation somatique de CTNNB1 (gène codant la  $\beta$ -caténine) et les TD associées à une mutation germinale du gène APC (responsable de la PAF).

Il existerait également un groupe de patients dit « *wild type* » c'est-à-dire sans mutation de l'exon 3 du gène CTNNB1. Ce groupe correspond à environ 15% des patients mais ne fait que décroître depuis l'amélioration des techniques de séquençage.(19,20)

### 1 Généralité

Ces deux entités sont associées à un dysfonctionnement de la voie Wnt/APC/  $\beta$ -Caténine mais elles sont associées à deux altérations moléculaires exclusives. En cas de TD sporadiques, on observe des mutations ponctuelles au sein de l'exon 3 de *CTNNB1* (essentiellement p.S45F, p.S45P et p.T41A), qui sont associés à un défaut de dégradation de la  $\beta$ -caténine. En cas de mutation constitutionnelle d'*APC*, là encore, il existe un défaut d'ubiquitination puis de dégradation de la  $\beta$ -caténine par le protéasome. Ces anomalies sont, pour le moment, considérées comme des anomalies « *driver* » de la prolifération cellulaire.(21)

## 2 Rôle de la voie Wnt/ $\beta$ caténine

La voie Wnt/  $\beta$ -caténine permet de coordonner le processus de développement du corps durant l'embryogenèse et la croissance. Chez l'adulte, elle régule l'homéostasie cellulaire. Les gènes cibles de cette voie sont impliqués dans la régulation de différents processus : le renouvellement cellulaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose et dans la régulation des cellules souches. La  $\beta$ -caténine est primordiale dans la régulation de la transcription cellulaire et l'adhésion cellulaire.(22)

## 3 Mécanisme physio pathologique

L'activation de la voie Wnt /  $\beta$ -caténine débute par la liaison d'un ligand Wnt avec le récepteur transmembranaire Frizzled. Celui-ci forme un complexe avec un co récepteur LRP5 LRP6.

La  $\beta$ -caténine est un facteur de transcription stimulant les voies de prolifération cellulaire. C'est le médiateur clé de cette voie. Sa stabilité est régulée par un complexe de dégradation APC et de 2 kinases : CK1 et GSK3. Dans ce complexe, la  $\beta$ -caténine est phosphorylée de manière séquentielle par CK1 et GSK3 sur des résidus sérine et thréonine, formant ainsi un site de liaison pour l'ubiquitine ligase E3. Cette  $\beta$ -caténine ubiquitinylée est dégradée par le protéasome.

L'activation de la voie Wnt/  $\beta$ -caténine par un ligand Wnt à l'hétérodimère frizzled/ LRP recrute le complexe dégradation à la membrane via DVL. Ce qui interrompt le complexe de dégradation et donc la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine qui permettait son ubiquitination. Ceci entraîne sa stabilisation et sa translocation dans le noyau. Ainsi on retrouve une concentration nucléaire importante de la  $\beta$ -caténine dans les tumeurs

desmoïdes, par accumulation. Celle-ci peut alors être détectée par immunohistochimie.(18)

Dans le noyau, elle agit comme un activateur de transcription liée à des facteurs de transcription et d'autre co activateur des gènes cibles de Wnt.

La mutation de l'exon 3 du gène CTNNB1 rend la  $\beta$ -caténine plus résistante à la dégradation protéique.

La mutation perte de fonction de APC est retrouvée dans la polypose adénomateuse familiale. Dans les deux cas, la  $\beta$ -caténine est transloquée dans le noyau provoquant une activation aberrante des gènes cibles.

### 3 Conséquence

Cette voie est impliquée dans de nombreux cancers, comme le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre. Dans les TD, on remarque que les mutations concernent essentiellement les codons T41 et D45 de l'exon 3. Ces mutations engendreraient une activation faible de la voie Wnt/  $\beta$ -caténine.(3)

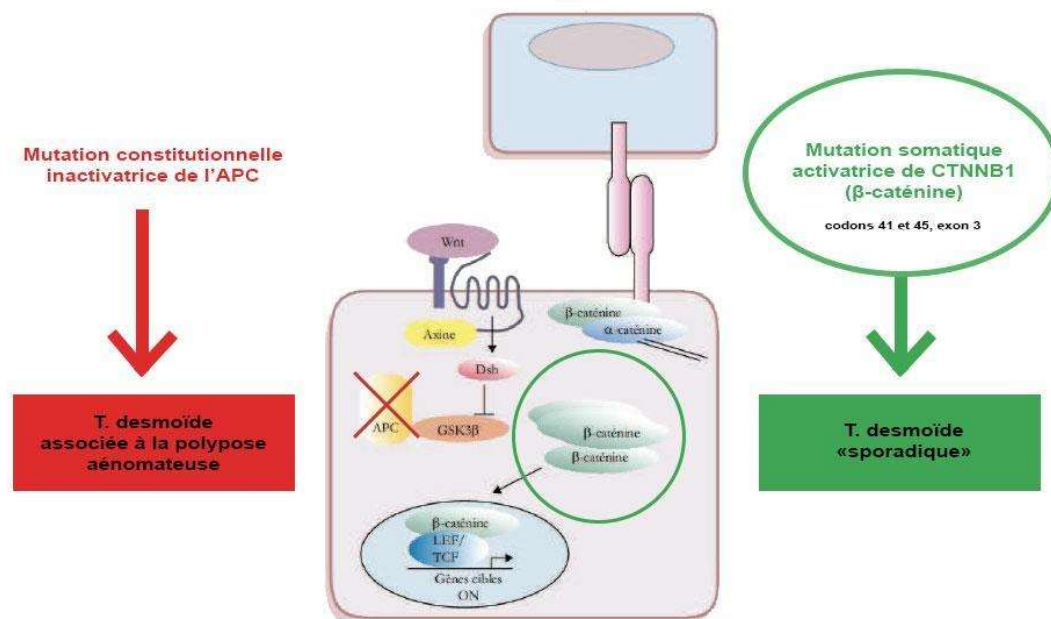


Figure 1 - voie Wnt/ $\beta$  caténine (22)

## IV Traitements

Les TD ont une évolutivité imprévisible. En effet, dans un tiers des cas, elles restent stables, dans un tiers des cas, elles régressent de manière spontanée et dans un tiers des cas elles progressent. Les TD évoluent essentiellement dans les 2 ans suivant le diagnostic. (23)

### A Surveillance Active

L'évolution des TD n'étant pas prévisible, une surveillance peut être proposée en première intention chez les patients asymptomatiques porteurs de TD non menaçantes afin d'avoir un recul sur le profil évolutif de la tumeur. De plus, plusieurs études ont été menées comparant la surveillance à la chirurgie.(24,25) La plus large cohorte a été

rapportée par le Groupe Sarcome Français.(23) Aucune différence de survie sans événement n'a été montrée entre la surveillance active et la chirurgie. La surveillance active est recommandée en première intention pour les tumeurs non menaçantes, non symptomatiques. Cette proposition de surveillance active en première intention est reprise par les recommandations internationales actuelles.(26)

## B La chirurgie.

Actuellement, la chirurgie est une option pour les TD de la paroi abdominale en progression. En effet la chirurgie se doit d'être R0 et la moins délabrante possible (27). En cas d'urgence chirurgicale, tel que les occlusions, les perforations, les péritonites, la chirurgie est également le traitement de première intention. Mais elle vise alors à traiter les complications de la tumeur, sans obligatoirement chercher la résection complète de la masse. (28)

## C Radiothérapie

Aucune étude n'a montré le bénéfice de la radiothérapie adjuvante après chirurgie. Même en cas de chirurgie R1, la radiothérapie adjuvante n'a pas d'indication.

Une radiothérapie à dose faible peut être discutée, en alternative à la chirurgie, ou à visée symptomatique pour certaines localisations (tête et cou, ceinture scapulaire etc..). La radiothérapie seule peut permettre d'obtenir un contrôle local, mais les complications à long terme doivent être évaluées chez ces jeunes patients.(26)

## D Traitements systémiques

Différents traitements systémiques sont possibles, mais sans standard établi.

Seuls les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ont été évalués avec des études prospectives de phase II pour l'imatinib (montrant un haut taux de stabilisation des TD) et le pazopanib (montrant une amélioration de la PFS par rapport à la chimiothérapie)(29–32). Le sorafénib a été évalué dans une étude de phase III le comparant avec un placebo chez des patients présentant une progression, une TD symptomatique ou inopérable. Les résultats montrent une supériorité du sorafénib contre placebo en termes de survie sans progression.(33) Cependant on remarque qu'il y a 33% de réponse objective dans le groupe sorafénib et 20% dans le groupe placebo.

La chimiothérapie peut être indiquée en cas de TD progressive non accessible aux traitements locaux. La réponse est souvent lente, survenant plusieurs mois après le début du traitement. Différents protocoles peuvent être envisagés certains dit "low dose" avec du méthotrexate associé à la vinblastine ou de la vinorelbine ou des protocoles à base d'anthracyclines ou de la doxorubicine liposomale pégylée. (34)

Les traitements hormonaux également appelé les SERM (selective estrogen receptor modulators) tout comme les AINS ne sont plus recommandés dans la prise en charge des TD.(26)

## E Approche thérapeutique

Au total, l'approche initiale par surveillance active doit être préférée, les traitements actifs doivent être envisagés uniquement en cas de progression prouvée et persistante (surtout en l'absence de symptôme et pour les tumeurs non menaçantes) ou de TD symptomatique. Cependant quand la TD est menaçante, c'est à dire proche de structures



anatomiques vitales, l'introduction de traitement actif peut être envisagée plus précocement. La stratégie thérapeutique doit être adaptée à la localisation de la TD :

Pour les TD abdominales, la chirurgie serait la meilleure option en cas de progression car facilement opérables sans chirurgie mutilante et résection R0 envisageable.

Pour les TD Intra abdominales les traitements systémiques doivent être préférés.

Pour les extrémités, paroi thoracique, et les TD des ceintures : les traitements médicamenteux doivent être prescrits en priorité sauf en cas de tumeur bien située où la chirurgie peut être peu morbide.

Pour les TD de la tête et du cou et intra thoracique les traitements médicamenteux sont à utiliser en première intention.

Dans certaines conditions comme les patient âgés, fragiles, des préférences de celui-ci, ou en cas de tumeurs évoluant rapidement entraînant un risque vital, la radiothérapie peut être envisagée.(26)

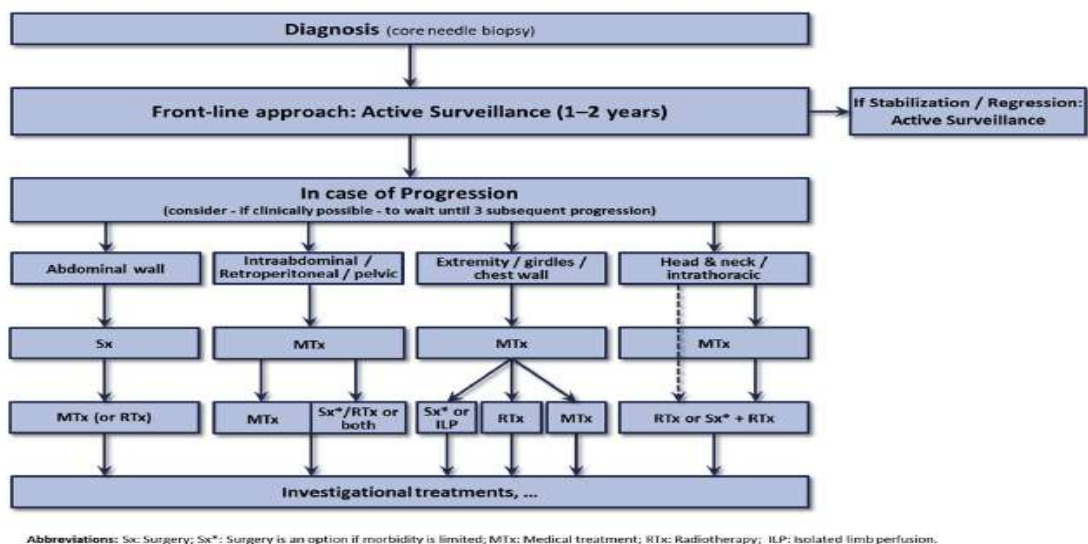


Fig. 3. Treatment algorithm.

Algorithme de traitement selon the desmoid tumor working group(26)

# VI LA CONTRACEPTION

## A Physiologie du cycle menstruel

Le cycle menstruel a une durée moyenne de 28 jours (entre 26 et 34 jours). Il se compose de deux phases interdépendantes : la phase folliculaire et la phase lutéale entre lesquelles survient l'ovulation.

### 1) Le cycle hormonal

Le cycle menstruel est régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) également appelée GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) est une neurohormone produite par l'hypothalamus. Sous l'influence de la GnRH, sécrétée de manière pulsatile, deux gonadotrophines sont produites au niveau de l'antéhypophyse : la LH (Hormone Lutéinisante) et la FSH (Hormone Folliculo Stimulante). La sécrétion continue de GnRH bloque la sécrétion de FSH et LH par un mécanisme de désensibilisation qui est appelée "down régulation". (35)

Les récepteurs aux gonadotrophines sont situés au niveau des follicules ovariens. Les cellules de la granulosa sont sous la dépendance de la FSH alors que la LH agit sur les cellules de la thèque interne et, en fin de phase folliculaire, sur les cellules de la granulosa.

La FSH joue un rôle majeur dans le recrutement folliculaire, au niveau du cortex ovarien, lors de la première phase du cycle, dite "folliculaire". L'élévation transitoire de la FSH va

induire d'une part la croissance folliculaire avec une multiplication des cellules de la granulosa et la synthèse du liquide antral et d'autre part une différenciation cellulaire conduisant à la synthèse d'œstradiol et d'inhibine B par les cellules de la granulosa et l'apparition des récepteurs à la LH à la surface des cellules de la granulosa.

L'augmentation du taux d'œstradiol va induire un rétrocontrôle négatif sur la FSH. Le taux de FSH diminue alors entraînant l'atrésie des follicules dont la sensibilité est insuffisante jusqu'à sélectionner un seul follicule. Le follicule dominant devient plus sensible à la LH ce qui lui permet de continuer à croître malgré la baisse de FSH.

Lorsque la concentration d'œstradiol devient plus importante, la pulsativité de la GnRH s'accélère. Ce rétrocontrôle positif entraîne un pic de LH et de FSH.

Le pic de LH entraîne initialement la maturation de l'ovocyte et une reprise de la méiose ovocytaire puis la libération de l'ovule, c'est l'ovulation.

Sous l'effet de la LH, le follicule rompu se transforme en corps jaune et va produire une seconde hormone ovarienne : la progestérone; mais également de l'œstradiol et de l'inhibine A. Il s'agit de la phase lutéale.

En l'absence de grossesse, le corps jaune qui a une durée de vie de 12 à 14 jours disparaît et provoque : l'arrêt de la sécrétion de progestérone qui entraîne la desquamation de l'endomètre appelées menstruations et la baisse de l'œstradiol permettant une nouvelle "fenêtre de FSH" initiant le cycle suivant. (36)

## 2) Le cycle utérin

Le cycle menstruel commence par la desquamation de la muqueuse utérine sous l'action de la baisse brutale de la progestérone lors de la lutéolyse.

En phase folliculaire, l'augmentation du taux d'estradiol va induire la croissance endométriale par la prolifération des glandes utérines et l'épaississement du stroma. Au cours de cette première phase, le maillage de la glaire est étroit. Celui-ci devient lâche au moment de l'ovulation ce qui permet le passage des spermatozoïdes.

On observe une alcalinisation du pH de la glaire cervicale au moment de l'ovulation. En période pré ovulatoire, l'orifice externe du col s'ouvre pour se refermer ensuite deux à trois jours après l'ovulation.

En phase lutéale, la progestérone va entraîner une maturation glandulaire et stromale de l'endomètre pour préparer une éventuelle nidation. La glaire diminue en abondance et devient visqueuse sous l'effet de la progestérone.

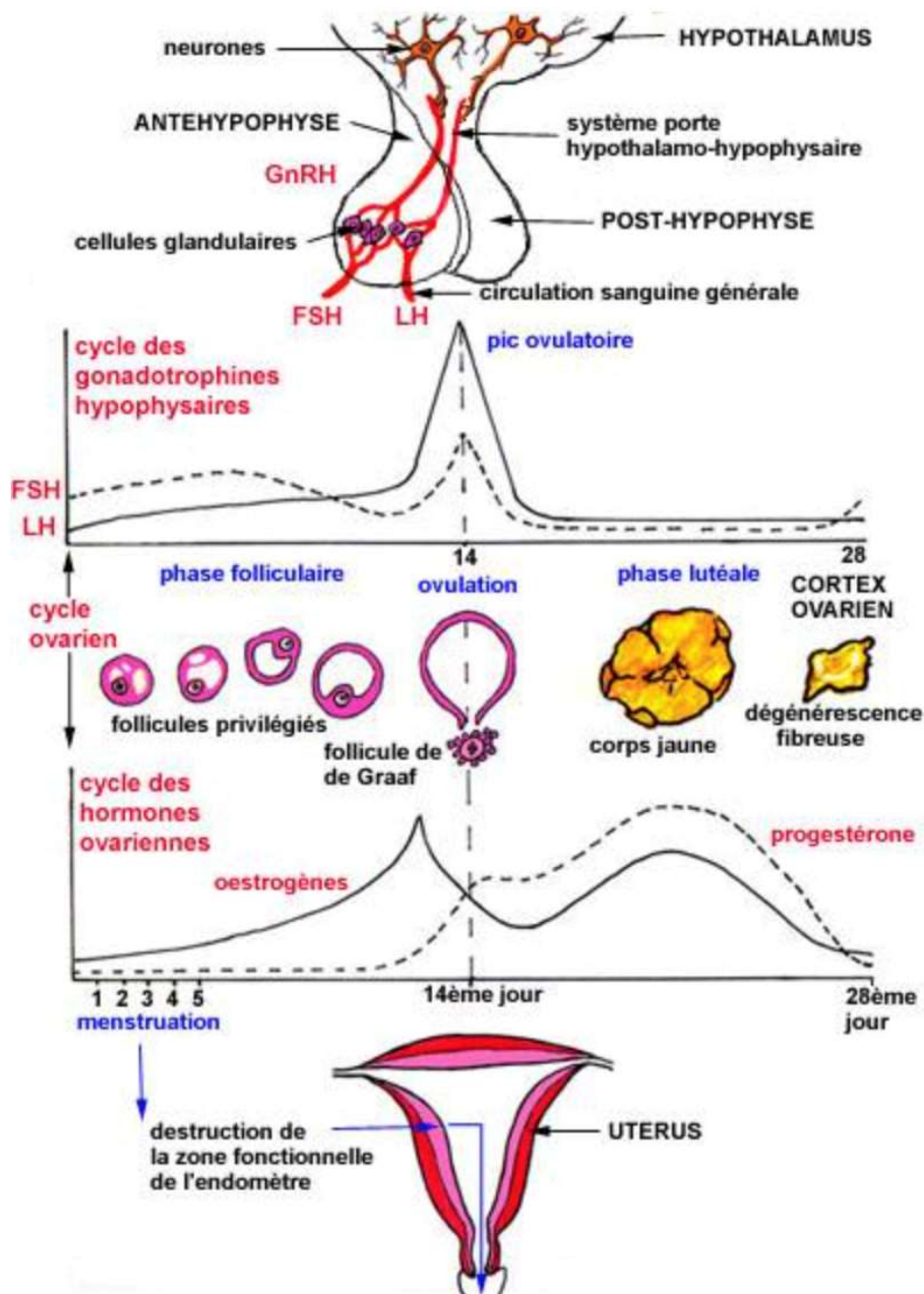


Schéma général du cycle menstruel féminin (36)

## B Généralités sur la contraception

La contraception est définie par l'OMS comme "l' utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter".(37)

Il existe plusieurs types de contraception. Nous allons dans ce travail les classer en deux catégories : les contraceptions hormonales et les méthodes non hormonales.

La contraception se base sur les 4 verrous de la fécondité :

Le col et la glaire cervicale avec les contraceptifs locaux et l'action des progestatifs purs

L'endomètre sur lequel jouent les dispositifs intra utérin

Les trompes avec la ligature des trompes (chirurgicale ou par dispositif intratubaire)

l'ovulation et l'axe hypothalamo-hypophysaire avec leur inhibition par les oestroprogestatifs et les progestatifs seuls.(38)

### 1) La contraception non hormonale

Il existe plusieurs méthodes contraceptives non hormonales.

La contraception mécanique ou méthode barrière : préservatif masculin, féminin, le diaphragme, cape cervicale. Elle empêche les spermatozoïdes d'accéder à l'ovule en bloquant son passage au niveau du col utérin. Un spermicide peut être utilisé en complément de ces contraceptions.

Le dispositif intra-utérin au cuivre a un mécanisme d'action qui repose sur la toxicité du cuivre sur les spermatozoïdes. Le cuivre provoque également une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse utérine ce qui la rend impropre à la nidation.

La contraception définitive par stérilisation repose sur la ligature tubaire. Actuellement seule la méthode coelioscopique est autorisée en France. Elle consiste en la pose d'anneaux ou de clips au niveau des trompes de Fallope ou une section ligature des

trompes. La méthode hystéroscopique avec une pose de dispositif intra-utérin n'est plus disponible en France depuis 2017. (38)

## 2) La contraception Hormonale

Les contraceptifs hormonaux regroupent la contraception oestroprogestative et la contraception progestative.

### a - Les contraceptions oestroprogestatives (COP)

Le mécanisme d'action des COP se base sur le blocage de l'ovulation, l'atrophie endométriale et la modification de la glaire cervicale. L'effet anti-gonadotrope de la progestérone amplifié par l'œstrogène empêche le pic de LH et de FSH. Cela a pour conséquence d'empêcher la croissance des follicules et l'ovulation. La glaire reste visqueuse ne facilitant pas le passage des spermatozoïdes. L'endomètre n'ayant pas subi de croissance suffisante et de maturation est alors impropre à la nidation.(39)

Les œstrogènes contenus dans les COP ont également un rôle anti gonadotrope. Ils participent également à stabiliser l'endomètre et d'ainsi éviter les saignements de privation. Ils compensent également la carence oestrogénique produite par les progestatifs.(35)

L'œstrogène le plus fréquemment utilisé est l'éthinyl-œstradiol (EE), son dosage varie entre de 15 et 50µg par pilule.(40) Lors de la phase d'arrêt, une hémorragie de privation est induite.

### b - Progestatif seul

Les progestatifs à faible dose, dit microprogestatifs, ont une action principalement sur la glaire cervicale. Celle-ci devient plus épaisse ce qui empêche le passage des

spermatozoïdes. Ils ont également une action sur l'endomètre, le rendant inapte à la nidation et sur la mobilité tubaire en la diminuant. Le désogestrel a une discrète action anti gonadotrophique empêchant le pic de LH et donc l'ovulation.

Les progestatifs seuls sont donc délivrés en continue par voie orale (pilule), par implant sous cutané ou par dispositif intra utérin (DIU). Le DIU agit directement au niveau de la muqueuse utérine, le passage systémique de levonorgestrel est donc très faible. La concentration plasmatique maximale atteint un pic environ deux semaines après l'insertion du DIU puis diminue progressivement. (41,42)

Les macroprogestatifs reposent sur l'administration de fortes doses de progestatifs de synthèse. Ils n'ont pas l'AMM en France pour cette indication mais présentent un puissant pouvoir anti-gonadotrope. Leur efficacité contraceptive est atteinte lors d'une prise d'au moins 20 jours sur 28. Elles peuvent donc être utilisées par certaines équipes comme contraceptifs chez certaines patientes ayant des pathologies mammaires ou des pathologies veineuses(43).

## C Usage des contraceptifs en France

Actuellement, la contraception hormonale représente la contraception la plus utilisée en France. Ainsi, dans une étude réalisée en 2016, sur 4315 femmes âgées de 15 à 49 ans, 71.9% d'entre elles étaient concernées par la contraception (non ménopausée ou stérile, pas de souhait de grossesse, non enceinte). La pilule reste la contraception la plus utilisée avec 36.5% de ces femmes.(44) Cependant on peut noter que la contraception oestroprogestative est déconseillée chez la femme âgée de plus de 35 ans présentant d'autre facteur cardio vasculaire mais également chez les femmes plus jeunes ayant



certaines comorbidités. On peut donc voir une augmentation de l'utilisation du DIU chez les femmes âgées de 30 à 49 ans.

## VII. LA GROSSESSE

### A Physiologie de la grossesse

La sécrétion hormonale durant la grossesse provoque une modification de tous les systèmes (respiratoire, digestifs, urinaires, cutanée) avec des modifications aussi bien anatomiques que physiologiques.

Après la fécondation, le trophoblaste apparaît vers le 7ème jour. Il sécrète l'hCG (Human chorionic gonadotrophin), cette hormone va se fixer sur les récepteurs de la LH (36) ce qui permet une transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. Le corps jaune gravidique va sécréter l'œstrogène et la progestérone pendant les 6 premières semaines de la gestation, date au-delà de laquelle le placenta prend le relai de la sécrétion de ces hormones.

La progestérone va avoir un effet périphérique avec une diminution du tonus des muscles lisses : digestif (diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, diminution du péristaltisme de l'estomac, de l'intestin), vasculaire mais aussi utérin ce qui permet d'empêcher les contractions utérines. La concentration de progestérone va augmenter progressivement tout au long de la grossesse puis diminuer avant l'accouchement.

L'œstrogène va stimuler la croissance utérine au développement de l'unité fœto-placentaire.<sup>48</sup>

Le taux d'œstrogène augmente progressivement pendant la grossesse. La concentration d'œstrogène reste moins importante que celle de progestérone.

Les deux hormones vont induire la différenciation des glandes mammaires mais vont bloquer l'action de la prolactine pour inhiber la lactation pendant la grossesse.

**Tableau 1** Valeurs physiologiques de la progestérone.

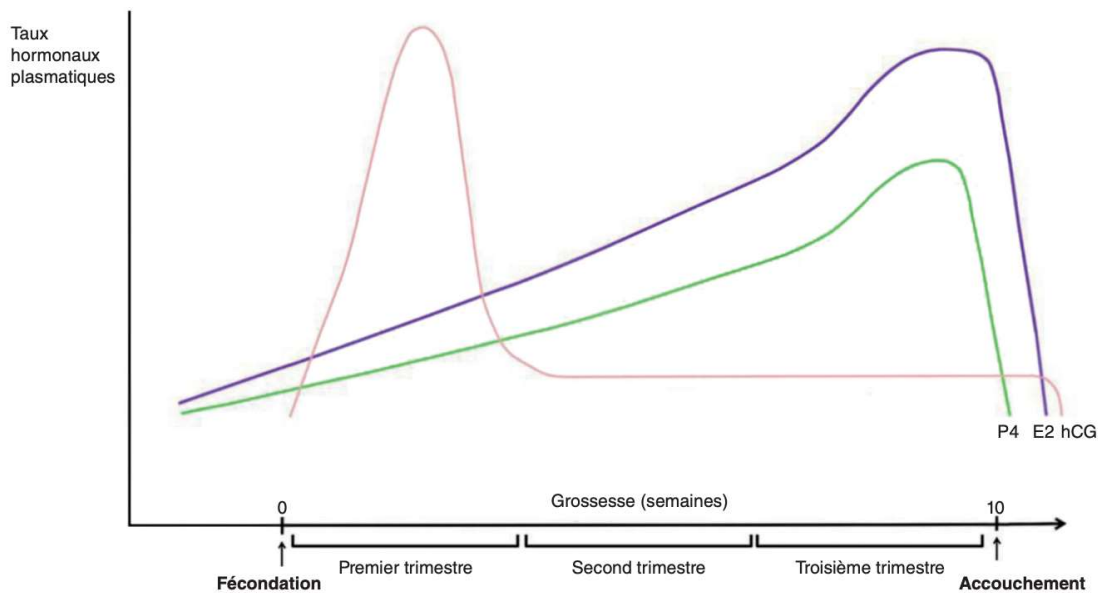
	Unités conventionnelles (ng/mL)	internationales (nmol/L)
En dehors de la grossesse		
Avant la puberté (RIA après extraction et chromatographie)	< 0,3	< 0,9
Homme (RIA après extraction)	0,1–0,5	0,3–1,6
Femme (technique directe)		
Phase folliculaire	0,1–1,5	0,3–4,8
Pic ovulatoire	0,7–4	2,5–12,7
Phase lutéale	2–30	6,4–95,5
Ménopause	0,1–0,7	0,3–2,5
Stimulation ovarienne dans le cadre de la fécondation in vitro avec transfert d'embryon (avant le déclenchement) (technique directe)	< 1,4	< 4,5
Pendant la grossesse (technique directe)		
5 <sup>e</sup> semaine d'aménorrhée	40	127
Terme	200	640

#### Variation physiologique de la progestérone (45)

**Tableau 1** Valeurs physiologiques de l'œstradiol.

	Unités conventionnelles (pg/mL)	Unités internationales (pmol/L)
<i>En dehors de la grossesse</i>		
Enfant (RIA après extraction et chromatographie)	< 5–45	< 18–165
Homme (RIA après extraction et chromatographie)	< 30	< 110
Femme (technique directe)		
Phase folliculaire	20–150	73–550
Pic ovulatoire	100–400	365–1500
Phase lutéale	50–250	185–920
Ménopause (RIA direct)	< 15–45	< 55–165
Stimulation ovarienne (technique directe)	< 30–> 4000	< 110–> 15 000
<i>Pendant la grossesse</i>		
	Jusqu'à 3500	12 800
	Jusqu'à 17 000	63 000
	jusqu'à 38 000	140 000

### Variation de la concentration d'œstradiol (46)



P4 : progestérone, E2 : œstradiol, hCG : human chorionic gonadotropin.

### Variations hormonales physiologiques pendant la grossesse d'après (47)

## B Grossesse et TD

Basé sur les études observationnelles des années 80, la grossesse était déconseillée aux patientes suivies pour une TD. En effet de nombreux cas reports sont publiés montrant une progression de la TD pendant la grossesse ou encore une apparition de la TD pendant ou au décours de la grossesse le plus souvent dans les deux ans après la grossesse. (48–52). Des études rétrospectives ont également été réalisées pouvant mettre en doute le rôle de l'hormonsensibilité. (10)

## V Les tumeurs desmoïdes sont-elles hormonodépendantes ?

Plusieurs arguments indirects sont en faveur d'une hormono-sensibilité des TD. L'implication des hormones et en particulier des œstrogènes est surtout basée sur des études observationnelles réalisées dans les années 80 (8). Ainsi on remarque que ces tumeurs touchent principalement des femmes, jeunes, en âge de procréer. Il existe un déséquilibre du sexe ratio avec une prédominance de femmes avec un taux de 7 femmes pour 3 hommes retrouvée dans plusieurs séries de patients. Elles surviennent souvent pendant ou après une grossesse (6), peuvent régresser spontanément lors de la ménopause. Des progressions moins rapides ont également été décrites chez l'homme. Il est également soutenu que la prise de contraception hormonale augmenterait le risque de progression des TD (8,53). Devant cette hypothèse, des anti-œstrogènes ont été utilisés dans les traitements des TD. (9) Sur le plan moléculaire, on retrouve des récepteurs aux œstrogènes de type bêta mais pas de type alpha. Ce dernier récepteur est celui retrouvé dans les cancers du sein.

## VIII Objectif

L'hormonosensibilité des TD demeure une hypothèse. Cependant cette hypothèse, et l'incertitude associée, ont des impacts quotidiens majeurs. En effet, la plupart des patients sont des femmes jeunes en âge de procréer. Pendant longtemps la présence d'une TD a été considérée comme une contre-indication (relative) à une (nouvelle) grossesse ou à la contraception hormonale. Il n'y a pas de recommandation claire à ce sujet. Notre question de recherche est d'évaluer l'impact de la contraception hormonale ou de la survenue de grossesse chez des patientes en âge de procréer atteintes de TD. Pour cela, nous avons étudié la base de données clinico-biologique ALTITUDES (NCT02867033). L'objectif principal est d'évaluer l'impact de la prise de contraception hormonale et de la survenue de grossesse sur l'évolutivité (selon RECIST) de la TD chez les patientes présentant une TD nouvellement diagnostiquée (tumeur en place ou tumeur réséquée).

# ARTICLE EN ANGLAIS

## I Abstract

Hormonal contraception and pregnancy and risk of progression or relapse in desmoid-type fibromatosis (DF)

### Background

DF is a locally aggressive tumor with unpredictable course, but most relapses/progressions occur within 2 years. Some indirect arguments suggest that DF could be a hormone-dependent tumor, and that recent exposure to hormonal contraception or pregnancy could influence DF outcome.

### Methods

ALTITUDES (NCT02867033) is a nationwide cohort of incident DF, diagnosed from January 2016 to February 2021 and confirmed by central pathological review (Penel, ASCO 2021). In the present study, we have selected women with childbearing age. The primary endpoint was event-free survival EFS (including progression during active surveillance -AS -or relapse after surgery -SUR-). We estimated EFS Kaplan-Meier curves and modeled the risk in Cox models. We considered hormonal contraception or pregnancy within the 2 years before DF.

### Results

We included 242 pts with a median age of 34.7 (range, 18-46.3). Abdominal wall is the most common tumor site (N=124, 51.5%). Pts were managed by AS (N=193) or SUR (N=49). Pregnancy occurred within 2 years before DF diagnosis, at the time of DF diagnosis and after DF diagnosis in 87 (36.0%), 12 (5.0%) and 24 cases (9.9%), respectively. Exposure to hormonal contraception within 2 years before diagnosis, at the

time of diagnosis and after diagnosis concerned 107 (44.2%), 82 (33.9%) and 94 cases (38.8%). The median follow-up was 23.9 mo. (range, 0.4 to 59.7 mo.). The 2-year EFS rate was 75.2% (95%CI, 68.3-80.8%). The time-dependent covariates and multivariate analysis shows that recent history of pregnancy significantly alter EFS. The hazard ratio was 2.1 and the p-value 0.017. We observed an increase in risk of event associated with recent pregnancy appeared smaller in patients with an abdominal wall DF than in patients with a tumor from another site (p=0.06). We did not observe any association between exposure to hormonal contraception within 2 years and EFS.

### Conclusion

Exposure to hormonal contraception did not influence DF outcome. Recent pregnancy doubles the risk of progression/ relapse in newly diagnosed DF.

## II Keywords

- Desmoid-type fibromatosis
- Hormone-dependency tumor
- Hormonal contraceptive
- Pregnancy
- Prognosis

## III Article

### A Introduction

Desmoid-type fibromatosis (DF) is a rare, ubiquitous non-metastasizing malignancy that occurs in less than six individuals per one million inhabitants, most cases occur among women. The peak incidence is approximately 40-45 (1). At pathological level, DF is a monoclonal proliferation of fibroblast-like cells forming a locally aggressive soft tissue

tumor. The accumulation of  $\beta$ -catenin by deregulation of the APC/wnt/ $\beta$ -catenin pathway is a molecular driver of DF. Both mutually exclusive mechanisms have been described: somatic mutation of *CTTNB1* (85-90% of cases, especially, p.T41A, p.S45F and p.S45P) and germline mutations of *APC* (10-15% cases). DF is rarely multifocal, but local recurrence after surgery is observed in approximately 40%–60% of cases. Outcome is unpredictable, from spontaneous regression to life-threatening progression. Since the tumor course, and risk of local relapse are unpredictable, the potential harms of surgery had to be weighted, so, in recent years, the recommended management strategy shifted from attempted *large-en-bloc* resection to active surveillance. Only progressive or symptomatic DF are actively treated, mainly by systemic treatment (2) . DF is a slowly growing tumor, most of relapse or progression occur within 24 months following DF diagnosis(1).

For decades, DF is regarded as a potential hormone-dependency malignancy based on the following indirect arguments: expression of estrogen receptors in DF (3–7), predominance of female patients, peak of incidence at childbearing age (1,2), diagnosis or relapse after pregnancy, especially in cases of abdominal wall DF (8) , and observed tumor shrinkage with some anti-oestrogen agents (9,10). As a consequence, hormonal contraception and pregnancies have been regarded as potential triggers of DF progression. Treating physicians, patients and families are uncomfortable with this potential hormone-dependency of DF and are facing to everyday dilemma about relative contraindication to hormonal contraception and potential arms of further pregnancies. This open question become highly relevant in the context of active surveillance, implying that the DF is still in place. In absence of strong evidence, recent guidelines remain vague about this issue (2).



In the present study, we report an analysis of the impact of both history of hormonal contraception exposure and pregnancy in a prospective cohort of female patients with confirmed DF, coming from ALTITUDES trial.

## B Matériel et Méthode

ALTITUDES is a nationwide clinical-biological cohort of incident of DF, diagnosed from January 2016 to February 2021 and confirmed by central pathological review (1). This trial was approved by ethics committee (Approval by the ethics committee on the 03rd of December 2015 [CPP Nord-Ouest I] and approval by the French Drug Agency on the 20<sup>th</sup> of November 2015 [ANSM]). This study was registered as NCT02867033. The inclusion criteria were (i) incident case of DT diagnosed in France, (ii) diagnosis confirmed by pathology review in the French Sarcoma Group, (iii) Affiliation to National Health Insurance, and (iv) informed consent signed (both parents' signature in adolescent patients). The exclusion criteria were (i) administrative or legal measure of liberty privation and (ii) patient not able to give consent or unwilling to provide consent. ALTITUDES trial did not include specific therapeutic interventions but provide prospective collection of data and biobanking. The ALTITUDES study is purely descriptive and hypothesis-generating, there was no formal sample size calculation.

For the present study, we have selected female patients aged from 16 to 45 at the time of DF diagnosis, with unifocal DF, treated by initial surgery or with active surveillance as first approach. . For the present analysis, we have excluded patients who had received a hormonal therapy for a reason other than contraception (e.g., adjuvant treatment for breast cancer).

The primary endpoint was this study is event-free survival. Considering the heterogeneity of front-line management, the events considered were local relapse after complete (R0/R1) resection, disease progression according to the local investigator after R2 resection or during active surveillance, or deaths. EFS was censored at the date of last contact when no event was reported in the follow-up, and at the date of second line treatment if a treatment was started because of worsening symptoms but without documented progression or relapse. We also censored observations if a hormonal therapy other than estro-progestin or progestin contraception (e.g., hormone replacement therapy, tamoxifen) was started in the course of the disease. Because DF is, in most cases, a slowly growing malignancy, we have considered contraception exposure and pregnancies occurring within 24 months prior or after DF diagnosis. All dates of estro-progestin and progestin contraception were collected, as well as the dates of conception and the outcome pregnancies (birth, miscarriage, abortion) before and after the diagnosis of DF. We hypothesized that hormonal exposure could be associated with an increased risk of progression/relapse during exposure, as well as in the months following the end of exposure. Consequently, for each patient and each type of “exposure” (pregnancy, estro-progestin contraception, and progestin contraception), the time from the initial diagnosis of DF to the date of event or last follow-up was split into periods. We first defined the period of exposure, corresponding to the treatment duration for contraception or to the pregnancy duration for pregnancy. We defined a post-exposure period, considering a predefined 24-month period following the end of exposure for each type of exposure; this period stops if another exposure of the same type starts again (subsequent pregnancy, or subsequent contraception of the same type). Lastly, we classified the other periods as

“no-exposure”, corresponding to no exposure at all, or periods before exposure or more than 24 months after exposure.

EFS was tabulated using Kaplan-Meier method. We modelled the risk of event associated with the different periods of hormonal exposure (pregnancy and contraception) in a Cox model including time-dependent covariates, estimating hazard ratios associated with each status (exposure, post-exposure, no exposure). As no event was observed during pregnancy, we pooled the status “pregnancy” with the status “post-pregnancy ( $\leq 24$  mo), hereinafter called “recent history of pregnancy”. As we observed an increased risk of event in the post-pregnancy period, we also explored this finding by splitting the 24 post-pregnancy months into semesters.

Association between hormonal exposure (pregnancy, estro-progestin contraception, and progestin contraception) was studied in univariate analysis, followed by multivariate analysis, including the three types of exposure, and controlling for front-line approach (surgery versus active surveillance) and possible confounding factors: tumor site (abdominal wall, versus other sites), tumor size (larger diameter  $\leq 50$  versus  $> 50$  mm). To illustrate these results, we provided the predicted event-free survival curves estimated in the multivariate models.

For each type of hormonal exposure, we evaluated the association between the recent history of hormonal exposure (exposure and 24-month post-exposure period, versus no exposure) and EFS according to the type of front-line approach, the tumor site, and the tumor size by including an interaction term in the multivariate model. We illustrated these subgroup analyses by forest plots.

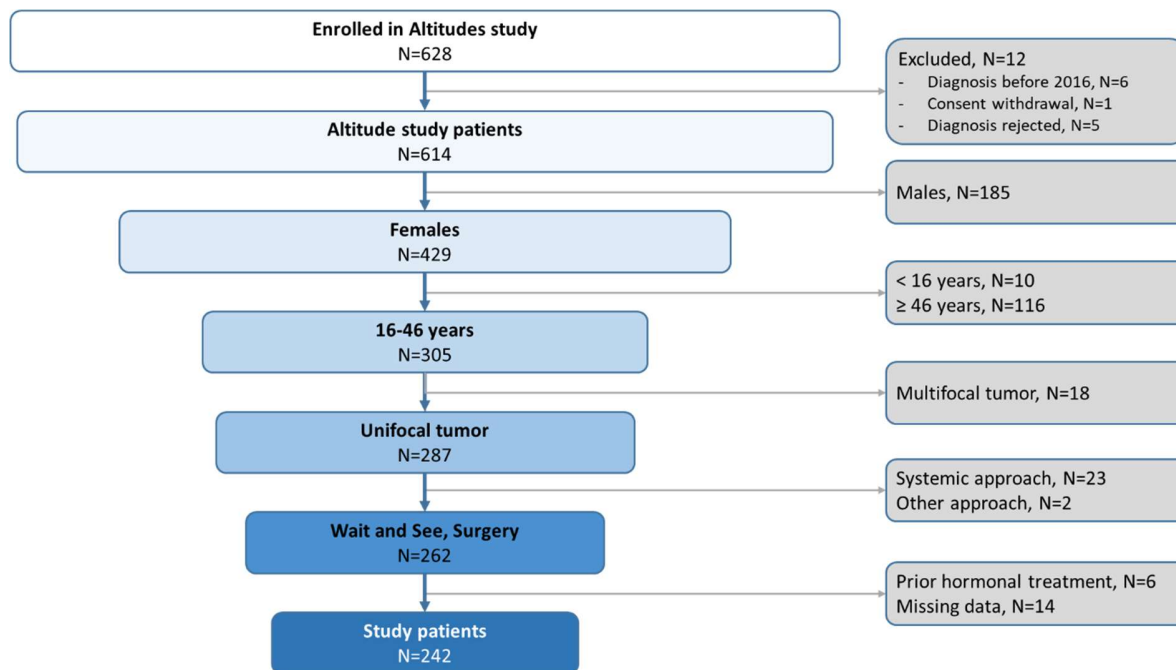
All estimates are reported with their 95% confidence intervals (95%CI) and analyses are performed at a two-sided 5% alpha level.

Statistical analyses were conducted using STATA/SE version 15.1 statistical software (StataCorp, LP, College Station, TX).

## C Résultats

Overall, 628 patients have been enrolled in ALTITUDES trial, among them 242 met the eligibility criteria for the present analysis (38.7%; Figure S1).

Figure S1 – Flow Chart



The study population is depicted in table 1. The median age was 34.7 (range, 18.8-46.3). Among the 49 cases treated by surgery, quality of surgery was available in 28 cases: including 14 R0, 10 R1 and 4 R2 resections. Patients' characteristics did not differ in those treated by active surveillance compared to those underwent surgery.

Table 1 – Patient characteristics

Characteristics	Surgery N=49		Active surveillance N=193		Total N=242		p-value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Age at inclusion (years)</b>							0.47
Median (Min-Max)	35.9	(20.1-45.6)	34.5	(18.0-46.3)	34.7	(18.0-46.3)	
<b>Age at diagnosis (years)</b>							
Median (Min-Max)	35.0	(18.8-44.7)	33.9	(17.3-45.8)	34.1	(17.3-45.8)	0.61
[16-26 years[	8	16.3	20	10.4	28	11.6	0.31
[26-36 years [	21	42.9	103	53.4	124	51.2	
[36-46 years [	20	40.8	70	36.3	90	37.2	
<b>Tumor site (MD=1)</b>							0.46
Abdominal wall	23	46.9	101	52.6	124	51.5	
Limbs	3	6.1	19	9.8	22	9.1	
Other site	23	46.9	72	37.3	95	39.3	
<b>Tumor size (mm) (MD=2)</b>							
Median (Min-Max)	50	(4-320)	47	(6-530)	47	(4-530)	0.68
≤ 50	29	61.7	109	56.5	138	57.5	0.62
> 50	18	38.3	84	43.5	102	42.5	
<b>ECOG PS at baseline (MD=35)</b>							0.22
0	36	100.0	161	94.2	197	95.2	
1	0	0.0	10	5.8	10	4.8	
<b>Pain score at baseline (MD=84)</b>							
Median (Min-Max)	0	(0-6)	0	(0-10)	0	(0-10)	0.06
≤ 3	24	92.3	111	84.1	135	85.4	0.37
> 3	2	7.7	21	15.9	23	14.6	
<b>CTNNB1 Mutation (MD=3)</b>							0.28
No	7	14.6	17	9.1	24	10.2	
Yes	41	85.4	170	90.9	211	89.8	

MD: Missing Data Other CTNNB1 mutations are p.H36P (1),p.SER45GLYDEL (1), p.HIS36DEL (1), p.T40P (1) and unknown mutation (15)

Figure 1A and Table 2 depict the history of patients in included patients. Most patients have had at least 1 pregnancy before disease of DF (187, 77.3%); in 87 patients (36.0%), there was a pregnancy within 24 months prior DF diagnosis, including 12 cases of pregnancy at the time of DF diagnosis (5.0). There were significantly more DF located in the abdominal wall in patients with a recent history of pregnancy than in other patients (62/87, 71.3%, versus 62/155, 40.3%,  $p < 0.0001$ ). The distribution of previous history of pregnancy at DF diagnosis did not differ according to front line strategy management. In

24 cases (9.9%), pregnancy occurred after diagnosis of DF, 9 among the 49 patients who underwent initial surgery and 15 among the 193 with active surveillance (18.4% versus 7.8%,  $p=0.03$ ; Table 2). Overall, a total of 101 patients (41.7%) had a pregnancy during the study period (from the 24 months before DF diagnosis until last follow-up or relapse/progression).

1A. Sankey alluvial diagram illustrating number of patients with pregnancy over time

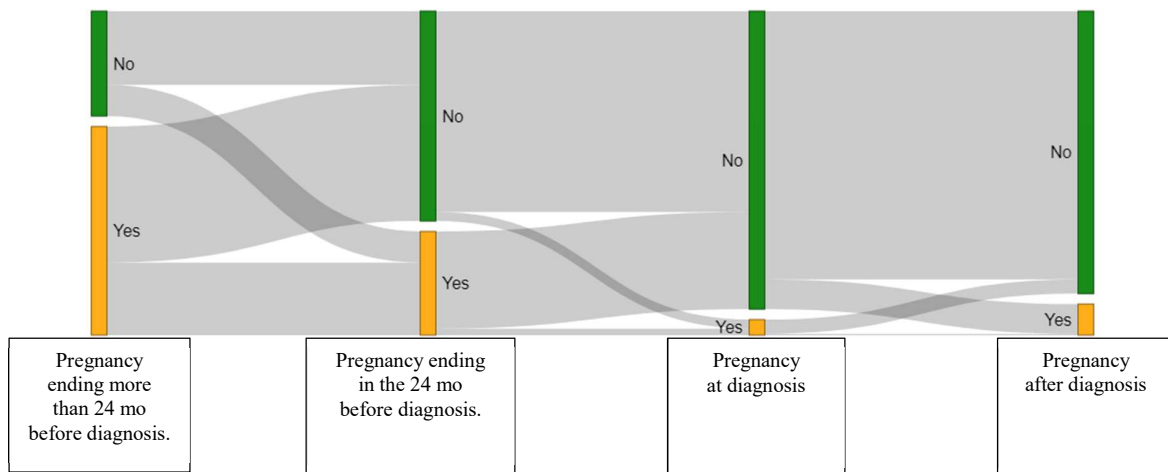


Table 2 – History of pregnancy, overall and according to front line approach

Characteristics (definitions in the footnote)	Surgery N=49		Active surveillance N=193		Total N=242		p value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Pregnancy before diagnosis (at any time)<sup>(1)</sup></b>							0.66
No	10	20.4	45	23.3	55	22.7	
Yes	39	79.6	148	76.7	187	77.3	
1	9		42		51		
2	17		61		78		
3+	12		38		50		
Number unknown	1		7		8		
<b>Time interval between end of last pregnancy and diagnosis (mo)<sup>(2)</sup></b>							0.81
Median (Min-Max)	26.1	(-3.9 - 223)	24.0	(-8.5 – 312.3)	24.7	(-8.5 -312.3)	
<b>Pregnancy within 24 months of the diagnosis<sup>(3)</sup></b>							0.93
No	31	64.6	124	63.9	155	64.0	
Yes	17	35.4	70	36.1	87	36.0	
<b>Recent history of pregnancy at diagnosis<sup>(4)</sup></b>							0.37
None	32	65.3	123	63.7	155	64.0	
Pregnancy ended in the last 24 mo before diagnosis	13	26.5	62	32.1	75	31.0	
Pregnancy at diagnosis +/- prior pregnancy	4	8.2	8	4.1	12	5.0	
<b>Pregnancy ended within 24 months of the diagnosis<sup>(5)</sup></b>							0.68
No	34	69.4	128	66.3	162	66.9	
Yes	15	30.6	65	33.7	80	33.1	
<b>Pregnancy at diagnosis</b>							0.27
No	45	91.8	185	95.9	230	95.0	
Yes	4	8.2	8	4.1	12	5.0	
<b>Pregnancy started after diagnosis<sup>(6)</sup></b>							0.03
No	40	81.6	178	92.2	218	90.1	
Yes	9	18.4	15	7.8	24	9.9	
<b>If pregnancy after diagnosis: time interval since the diagnosis (months)</b>							0.32
Median (Min-Max)	9.4	(2.9- 22.5)	7.5	(0.8- 35.0)	8.9	(0.8-35.0)	
<b>Pregnancy at any time<sup>(7)</sup></b>							0.83
No	10	20.4	42	21.8	52	21.5	
Yes	39	79.6	151	78.2	190	78.5	
<b>Pregnancy in the study period<sup>(8)</sup></b>							0.22
No	25	51.0	117	60.6	142	58.7	
Yes	24	40.0	76	39.4	100	41.3	

- (1) Pregnancy before DF diagnosis (at any time): all pregnancies reported with a date of conception before DF diagnosis.
- (2) The interval between the end of last pregnancy and DF diagnosis is negative when the woman was pregnant at the date of DF diagnosis: start of pregnancy before DF diagnosis and end of pregnancy after DF diagnosis.
- (3) Pregnancy within 24 months of the DF diagnosis: all women with at least one pregnancy ending or starting within the 24 months before the date of DF diagnosis. They are categorized in the following variable.
- (4) Recent history of pregnancy at diagnosis, categorizes the women with a pregnancy within 24 months of the diagnosis. It includes.
  - a. 75 women with a pregnancy ending in the 24 months before diagnosis, and no pregnancy at diagnosis.
  - b. 12 women who were pregnant at date of diagnosis.
    - i. 8 patients who had no pregnancy ending in the 24 months before diagnosis
    - ii. 4 patients who had a pregnancy ending in the 24 months before diagnosis and another pregnancy at date of diagnosis.
- (5) Pregnancy ended within 24 months of the diagnosis: cases a. and b.ii. of the previous classification
- (6) Pregnancy started after diagnosis: starting at any time after the date of diagnosis to the date of relapse or progression, or to the date of follow-up if patient free of event.
- (7) Pregnancy at any time: regardless of the date, before, even a long time ago, or after diagnosis
- (8) Pregnancy in the study period: from 24 months before the date of diagnosis to the date of relapse or progression, or to the date of follow-up if patient free of event. The history of pregnancy of these 101 is illustrated by Supplementary Figure S2.

The history of pregnancy of these 101 patients is illustrated by the swimmer plot (Supplementary Figure S2). As expected, occurrence of pregnancy in the study period was significantly associated with patient age: 6/28, 21.4% at [16-26[, 63/124, 50.8% at [26-36[ and 31/90, 34.4% at [36-46[ ( $p=0.004$ ).



Figure S2 – Swimmer plot of the 101 patients who had a pregnancy during the study period, from the 24 months before DF diagnosis until last follow-up or relapse/progression

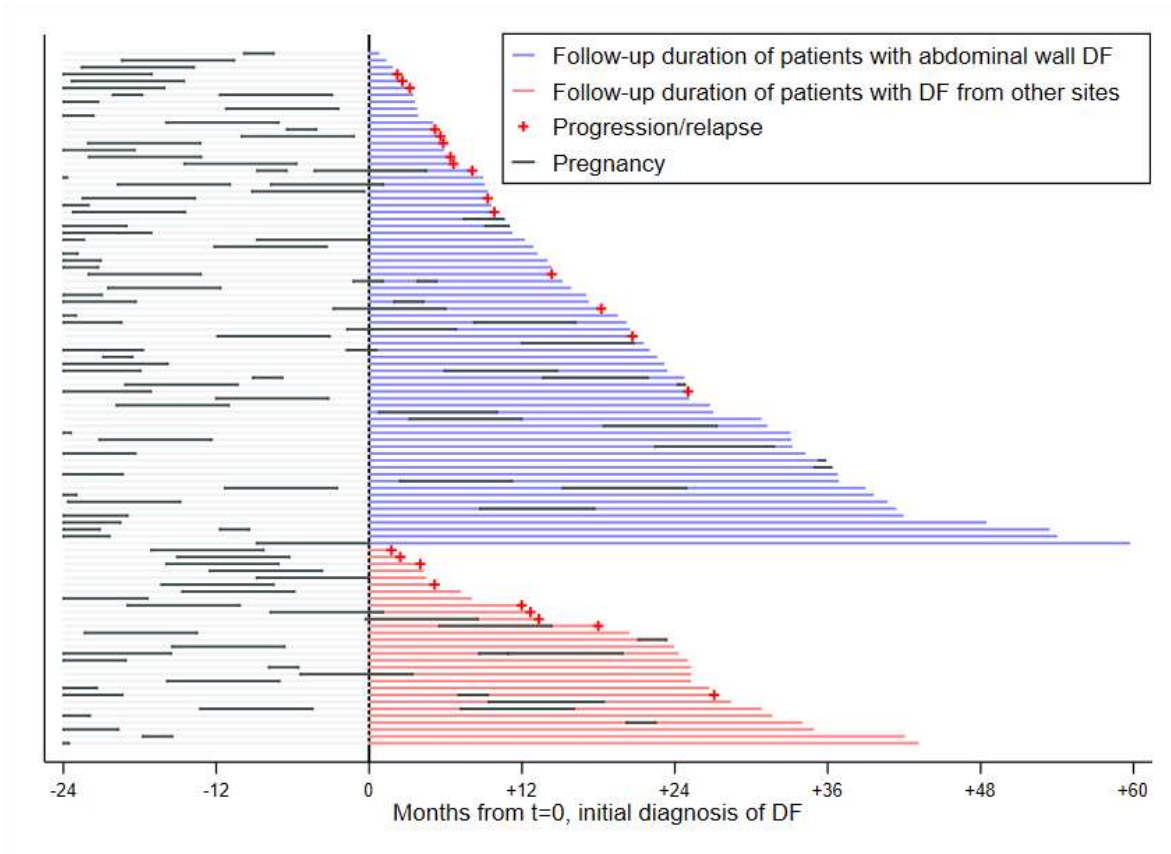


Table 3 and Figure 1B depict exposure to hormonal contraception. Overall, 124 (51.2%) had no hormonal contraception during the study period: no exposure to hormonal contraception within the 24 months before DF diagnosis was reported in 135 cases (55.8%), no exposure at the time of DF diagnosis in 160 cases (66.1%) and no exposure after DF diagnosis in 148 (61.2%). This did not differ according to front line strategy management (Table 3).

1B. Sankey alluvial diagram illustrating number of patients with contraception exposure

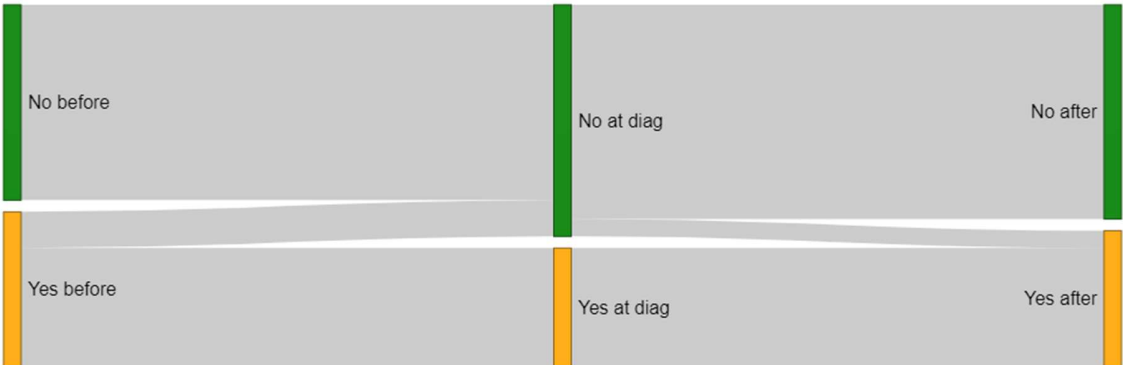


Table 3 – Exposure to contraception, overall and according to front line approach

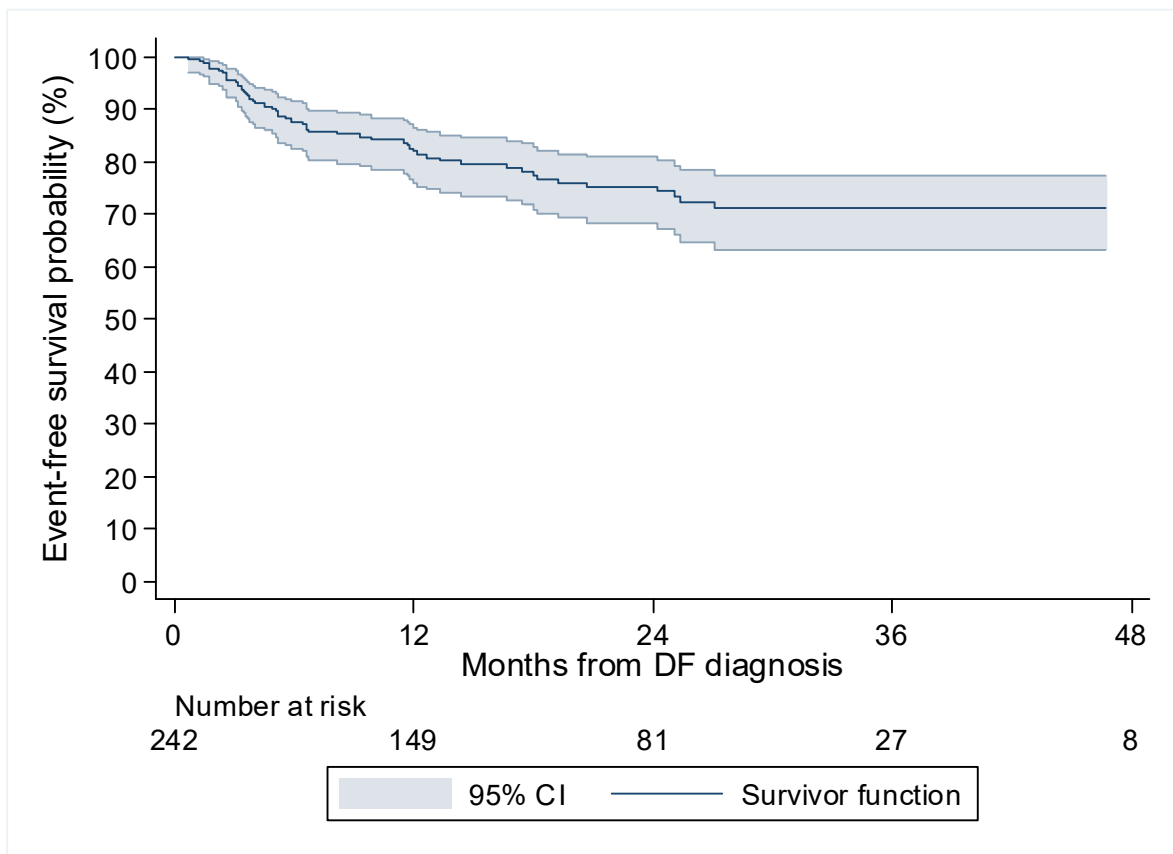
Hormonal contraception characteristics	Surgery N=49		Active surveillance N=193		Total N=242		p value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Recent history of hormonal contraception at DF diagnosis</b>							0.47
None	24	49.0	111	57.5	135	55.8	
Stopped in the 24 months before diagnosis	5	10.2	20	10.4	25	10.3	
On-going at diagnosis	20	40.8	62	32.1	82	33.9	
<b>Recent history of estro-progestin at DF diagnosis</b>							0.13
None	31	63.3	149	77.2	180	74.4	
Stopped in the 24 months before diagnosis	6	12.2	14	7.3	20	8.3	
On-going at diagnosis	12	24.5	30	15.5	42	17.4	
<b>Recent history of progestin at DF diagnosis</b>							0.36
None	41	83.7	151	78.2	192	79.3	
Stopped in the 24 months before diagnosis	0	0.0	9	4.7	9	3.7	
On-going at diagnosis	8	16.3	33	17.1	41	16.9	
<b>Hormonal contraception within 24 months before the DF diagnosis</b>							0.22
No	24	49.0	111	57.5	135	55.8	
Progestin	7	14.3	38	19.7	45	18.6	
Estroprogestin	17	34.7	40	20.7	57	23.6	
Both <sup>(1)</sup>	1	2.0	4	2.1	5	2.1	
<b>Hormonal contraception at the time of DF diagnosis</b>							0.43
No	29	59.2	131	67.9	160	66.1	
Progestin	8	16.3	32	16.6	40	16.5	
Estroprogestin	12	24.5	29	15.0	41	16.9	
Both <sup>(2)</sup>	0	0.0	1	0.5	1	0.4	
<b>Hormonal contraception after DF diagnosis <sup>(3)</sup></b>							0.39
No	27	55.1	121	62.7	148	61.2	
Progestin	9	18.4	39	20.2	48	19.8	
Estroprogestin	12	24.5	31	16.1	43	17.8	
Both <sup>(1)</sup>	1	2.0	2	1.0	3	1.2	
<b>Hormonal contraception in the study period <sup>(3)</sup></b>							0.34
No	22	44.9	102	52.8	124	51.2	
Yes	27	55.1	91	47.2	118	48.8	

(1) For the periods “Before” and “After” diagnosis, the patient could have had different types of hormonal contraception.

(2) At the time of diagnosis, one patient appears as having received both types of hormonal treatment. Dates are uncertain for both types of treatment. (3) After diagnosis: at any time from the date of diagnosis to the date of relapse or progression, or to the date of follow-up if patient free of event

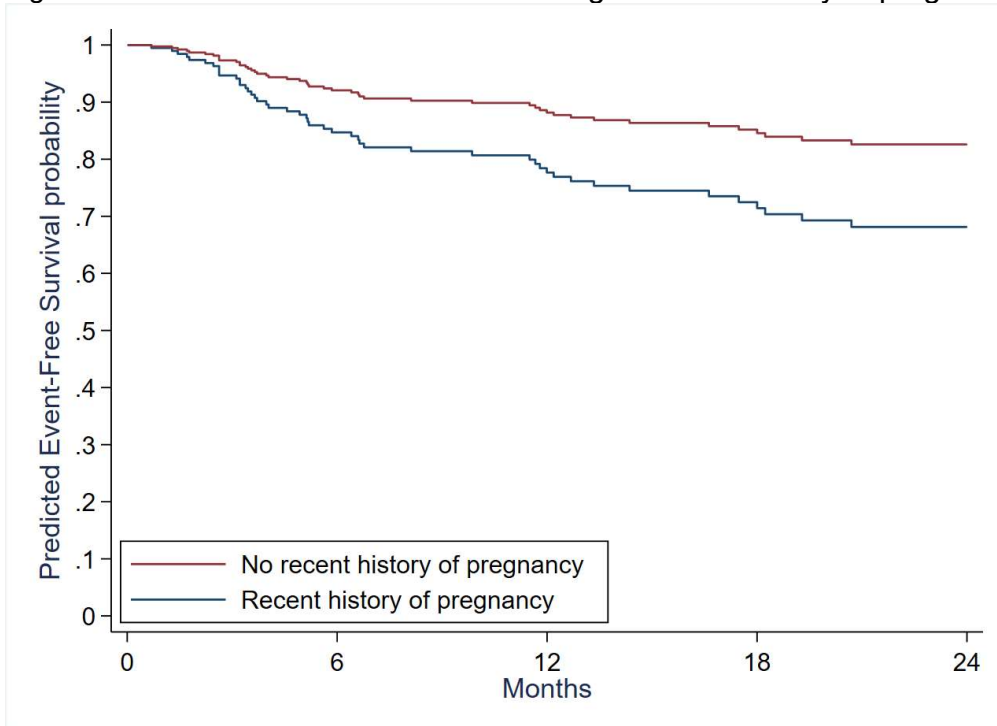
The median follow-up was 23.9 months (95% CI, 21.3- 25.3 months), varying from 0.4 to 59.7 months. Overall, an event (relapse or progression) was reported in 52 patients. The event-free survival probability at 2 and 3 years was 75.2% (95%CI, 68.3-80.8%) and 70.9% (95%CI, 63.1-77.5%), respectively (Supplementary Figure S3).

Figure S3: Kaplan-Meier estimate of the event-free survival curve of the entire study population (242 patients, 52 events)



There was no event reported during pregnancy. Contrasting with this finding, 21 events occurred in the 24 months following pregnancy. When controlling for the tumor characteristics (size and site) and the first line approach (Table 4), the estimated hazard ratio associated with recent history of pregnancy was 2.0 (95%CI, 1.08–3.73, p=0.028) compared to the periods “no pregnancy”, leading to the predicted EFS curves given in Figure 2A.

Figure 2A – Predicted EFS curves according to recent history of pregnancy



Characteristics	None N=155	Recent history of pregnancy at diagnosis N=87	Total N=242
Number of events	30	23	53
2-year EFS, 95%CI	76.9 (67.9-83.6)	70.4 (57.9-79.8)	74.5 (67.5-80.3)
3-year EFS, 95%CI	73.8 (64.1-81.2)	63.8 (49.0-75.4)	70.4 (62.4-76.9)

Table 4 – Prognostic factor for EFS

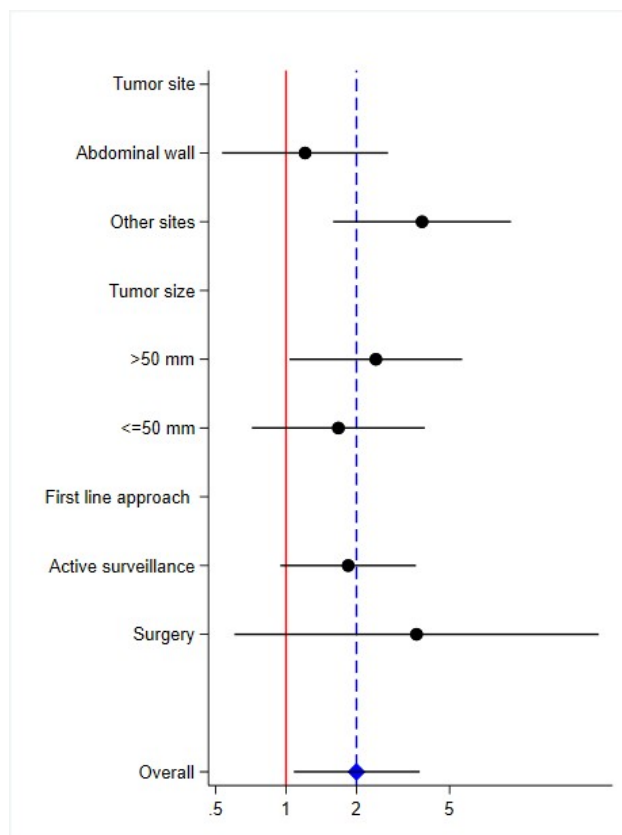
Characteristics	Nb events	Univariate analysis			Multivariate analysis <sup>(4)</sup>		
		HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
<b>Recent history of pregnancy<sup>(1) (2)</sup></b>				0.030			0.028
None	31	1			1		
Pregnancy/Post Pregnancy ( $\leq 24$ mo)	21	1.86	(1.06 – 3.26)		2.00	(1.08 – 3.73)	
<b>Exposure to estro-progestin<sup>(2)</sup></b>				0.59			0.61
None	38	1			1		
During exposure	4	0.99	(0.35-2.78)	0.98	1.32	(0.45 – 3.85)	0.61
Post exposure (1-24 mo)	9	1.46	(0.71-3.03)	0.31	1.42	(0.68– 2.98)	0.35
<b>Exposure to progestin<sup>(2)</sup></b>				0.71			0.90
None	41	1			1		
During exposure	5	0.75	(0.29-1.89)	0.54	0.82	(0.31 – 2.15)	0.69
Post exposure (1-24 mo)	5	1.27	(0.50-3.21)	0.62	1.09	(0.42 – 2.82)	0.85
<b>Tumor site</b>				0.80			0.30
Abdominal wall	26	0.93	(0.54 – 1.60)		0.73	(0.40 – 1.32)	
Another site	26	1			1		
<b>Tumor size (mm)<sup>(3)</sup></b>				0.17			0.20
$\leq 50$	25	1			1		
$> 50$	27	1.46	(0.85 – 2.52)		1.45	(0.83 – 2.53)	
<b>First line approach</b>				0.013			0.016
Surgery	5	1			1		
Active surveillance	47	3.20	(1.27 – 8.07)		3.16	(1.24 – 8.07)	

Nb events: number of events (relapse or progression); HR: Hazard ratio of event; 95%CI: 95%-confidence interval; mo: months

- (1) Recent history of pregnancy, Exposure to estro-progestin contraception, and Exposure to progestin contraception are time-dependent covariates. For each of these variables, we modelled the risk of event associated with the three different periods of hormonal exposure:
  - “During exposure” corresponds to the treatment duration for contraception or to the pregnancy duration for pregnancy.
  - “Post-exposure” corresponds to the 24 months after the end of contraception/pregnancy.
  - “None” corresponds to no exposure at all, or periods before exposure or more than 24 months after exposure.
- (2) As no event was observed during pregnancy, we pooled the status “During pregnancy” with the status “Post-pregnancy”, Details of the risk during pregnancy and during the four semesters of the 24 months post-pregnancy are provided in Supplementary Table S1.
- (3) We considered the tumor size as a binary variable using the median for cut-off ( $\leq 50$  versus  $> 50$  mm) because of the large range of values, with non-monotonic relationship between the tumor size and the risk of event.
- (4) The multivariate model includes all variables listed in the table. For time-dependent variables, dates defining the periods of exposure and post-exposure for the three different types of hormonal exposure were ordered to define for each sub-period a status regarding the three types of exposure.

As detailed in Supplementary Table S1, the risk of event appeared higher 7-18 months after pregnancy. As illustrated by Supplementary Figure S4, the risk associated with a recent history of pregnancy appeared homogeneous across subgroups when considering tumor size (interaction test,  $p=0.53$ ) and front-line treatment approach ( $p=0.49$ ). On the other hand, we observed a borderline significant interaction between recent history of pregnancy and tumor site: the increase in risk of event associated with recent pregnancy appeared slightly smaller in patients with an abdominal wall DF than in patients with a tumor from another site (interaction test,  $p=0.06$ ).

Figure S4. Association between recent history of pregnancy and EFS according to tumor characteristics and first line approach.



When considering the estro-progestin or progestin contraception, we did not observe any association between current or recent exposure and risk of event, neither in univariate analysis, nor in multivariate analysis, controlling for tumor size ( $\leq 50$  versus  $>50$  mm) and site (abdominal wall versus other), front line approach, and other hormonal exposure (Table 4, Figures 2B and 2C). We also did not observe any significant heterogeneity across subgroups (all interaction test p-values  $>0.14$ , data not shown).

Table 4 – Prognostic factor analysis of the Event-Free Survival (242 patients, 52 events)

Characteristics	Nb events	Univariate analysis			Multivariate analysis <sup>(4)</sup>		
		HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
<b>Recent history of pregnancy<sup>(1) (2)</sup></b>				0.030			0.028
None	31	1			1		
Pregnancy/Post Pregnancy ( $\leq 24$ mo)	21	1.86	(1.06 – 3.26)		2.00	(1.08 – 3.73)	
<b>Exposure to estro-progestin<sup>(2)</sup></b>				0.59			0.61
None	38	1			1		
During exposure	4	0.99	(0.35-2.78)	0.98	1.32	(0.45 – 3.85)	0.61
Post exposure (1-24 mo)	9	1.46	(0.71-3.03)	0.31	1.42	(0.68– 2.98)	0.35
<b>Exposure to progestin<sup>(2)</sup></b>				0.71			0.90
None	41	1			1		
During exposure	5	0.75	(0.29-1.89)	0.54	0.82	(0.31 – 2.15)	0.69
Post exposure (1-24 mo)	5	1.27	(0.50-3.21)	0.62	1.09	(0.42 – 2.82)	0.85
<b>Tumor site</b>				0.80			0.30
Abdominal wall	26	0.93	(0.54 – 1.60)		0.73	(0.40 – 1.32)	
Another site	26	1			1		
<b>Tumor size (mm)<sup>(3)</sup></b>				0.17			0.20
$\leq 50$	25	1			1		
$>50$	27	1.46	(0.85 – 2.52)		1.45	(0.83 – 2.53)	
<b>First line approach</b>				0.013			0.016
Surgery	5	1			1		
Active surveillance	47	3.20	(1.27 – 8.07)		3.16	(1.24 – 8.07)	

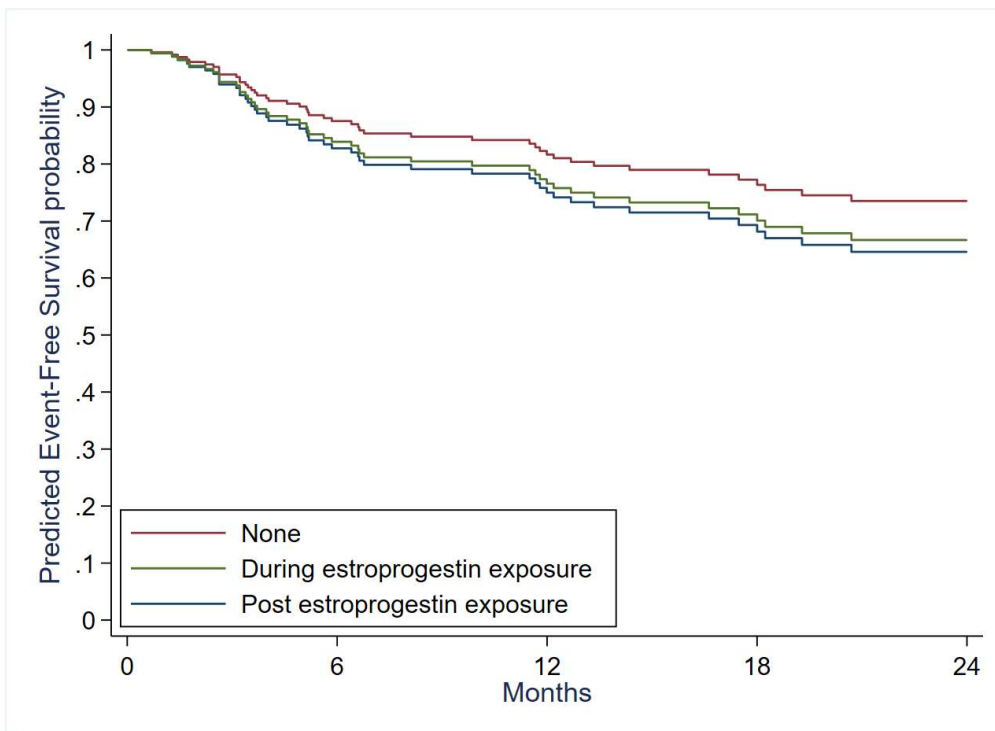
Nb events: number of events (relapse or progression); HR: Hazard ratio of event; 95%CI: 95%-confidence interval; mo: months

(5) Recent history of pregnancy, Exposure to estro-progestin contraception, and Exposure to progestin contraception are time-dependent covariates. For each of these variables, we modelled the risk of event associated with the three different periods of hormonal exposure:

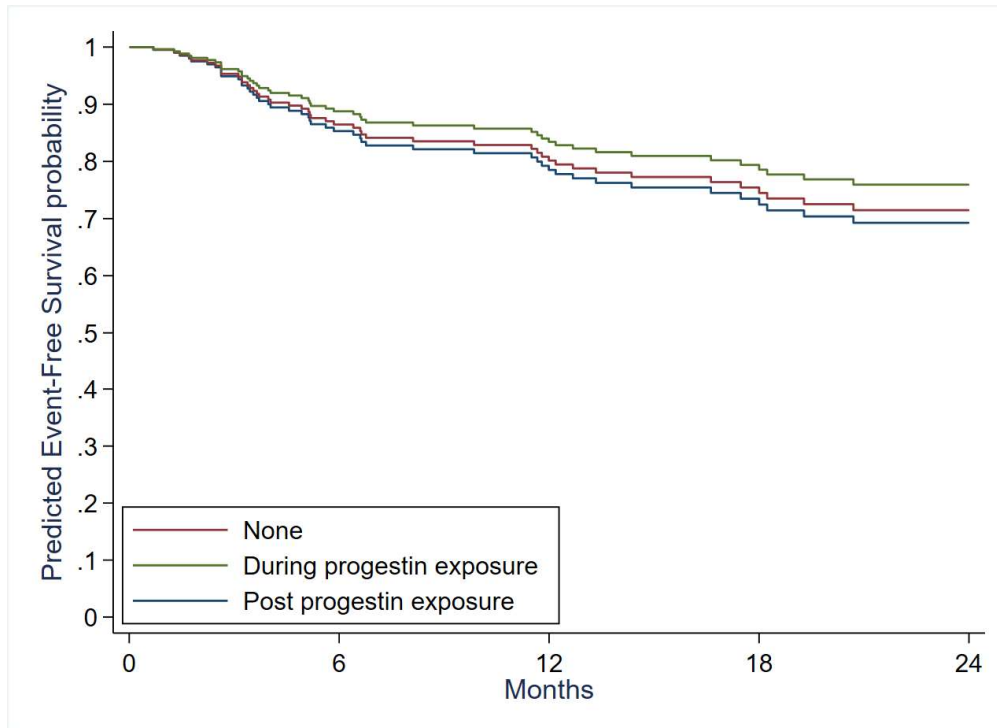


- “During exposure” corresponds to the treatment duration for contraception or to the pregnancy duration for pregnancy.
  - “Post-exposure” corresponds to the 24 months after the end of contraception/pregnancy.
  - “None” corresponds to no exposure at all, or periods before exposure or more than 24 months after exposure.
- (6) As no event was observed during pregnancy, we pooled the status “During pregnancy” with the status “Post-pregnancy”, Details of the risk during pregnancy and during the four semesters of the 24 months post-pregnancy are provided in Supplementary Table S1.
  - (7) We considered the tumor size as a binary variable using the median for cut-off ( $\leq 50$  versus  $>50$  mm) because of the large range of values, with non-monotonic relationship between the tumor size and the risk of event.
  - (8) The multivariate model includes all variables listed in the table. For time-dependent variables, dates defining the periods of exposure and post-exposure for the three different types of hormonal exposure were ordered to define for each sub-period a status regarding the three types of exposure.

## 2B: Predicted EFS curves according to exposure to estro-progestin contraception



## 2C: Predicted EFS curves according to exposure to progestin contraception



## D Discussion

This prospective study shows that recent past exposure to hormonal contraception did not influence the outcome of newly diagnosed DF. In opposite, recent pregnancy double the risk of progression/relapse in newly diagnosed DF. This risk of event is increased in cases of abdominal wall DF but also in cases of other locations. The peak of event occurs 6-12 months after the pregnancy. (HR: 2.1; p=0.017).

The association between pregnancy and outcome of DF have been previously explored by retrospective studies focusing abdominal wall DF. Abdominal wall DF represents approximately 30% of DT cases (1,2). Abdominal wall DF are classically diagnosed in women within two years after delivery. In our series because of selection biases (gender

and childbearing potential), abdominal wall DF represent 50% of DF. Because of the indolent course of most DFs, pregnancy is regarded as the leading cause of abdominal DF in young women population. Fiore et al. reported a multicenter study that stressed that one third of recently diagnosed and still in place DF increased in size during pregnancy or mainly just after delivery. Furthermore, approximately 25% of DF still in place progresses during subsequent pregnancy (8). In the present study recent history of pregnancy is associate with a significant increase of events. Furthermore, our data suggest that the risk of event occurred in abdominal wall DF but also at slightly higher extent in non-abdominal wall DF (Figure S4). This last finding must be also interpreted within caution in regards of sample size.

Overall, we confirm that pregnancy is associated with an increased risk of progression/relapse of recently diagnosed DF. Several hypotheses could explain this relation. Pregnancy is a complex state, and several hormones are involved: estrogen, progesterone, HCG, prolactin, and oxytocin. If DF is a hormone-dependent tumor, we ignore what pregnancy-related hormones drive the tumor progression. Pathological analysis found that about 36,7% of DF express estrogen receptors beta. Other biological factors, such as metabolic changes, and inherent inflammation, can also explain the progression observed during pregnancy. Healing of traumatized soft tissue and inherent secretion of growth factors are also a possible explanation, we all know that there are numerous case reports of DF occurring after surgery or trauma (11). In the context of pregnancy, the stretch and enlargement of the abdominal wall can explain the progression seen during pregnancy and within the two years following delivery. In other models, preclinical data suggested that the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, the deregulated DF pathway, is involved in response to mechanical stress, such as bone formation (12). This

pathway is independent of estrogen/progesterone secretion. This mechanical hypothesis can explain the relationship between deregulated Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, pregnancy, and DF progression after pregnancy. At the end, the “stretched abdominal wall” hypothesis is appealing for explaining the increased risk of progression in abdominal wall DF but does not explain the increased risk of event in non-abdominal wall DF after pregnancy. Our study stresses that post-pregnancy progression also occurs in non-abdominal wall DF. Reasons explaining the relation between DF progression/relapse and pregnancy is probably complex.

We found that recent history of hormonal therapy did not influence outcome of newly diagnosed DF. To the best of our knowledge there is no prior published study exploring this association. In our series, less than 50% of patients received hormonal contraception, and this exposure decreased after DF diagnosis. It is an important finding, since current guidelines remain about safety of hormonal contraception.

This study had several limitations. Because of sample size, some sub-group analysis must be interpreted with caution. This study provides evidence about prior exposure to hormonal contraception and pregnancy occurring within 24 months before DF diagnosis. In opposite, because of relatively short follow-up (24 months), because of limited use of hormonal contraception after DF diagnosis (38.8%) or limited number of cases of pregnancy after DF diagnosis (9.9%), we cannot analyze the safety of pregnancy and hormonal contraception exposure after DF diagnosis. This will require longer follow-up of the cohort. In this study, the primary endpoint was EFS; we know that after pregnancy and delivery, some DF progression are transient and do not require in all cases treatment; longer-follow-up of the cohort will be helpful to describe the treatment done after event occurrence. In the present analysis, we have split past history in 2 periods, before the 24

month before DF diagnosis and within the 24 month before DF diagnosis. This threshold of 2 years could be regarded as arbitrary and questionable, but current evidence show that most of DF progression/relapse occurred within 24 months after diagnosis. This is the reason why we have chosen this timepoint for partitioning past exposure. From a methodological point of view, analyzing association between EFS in newly diagnosed DF and recent history of both hormonal contraception and pregnancy is challenging. Because of the complexity of hormonal contraception exposure (See Figure 1B) and history of pregnancies (see Figure 1A and Figure S2) and because of predominant roles of confounding factors (such as 1st-line approach and tumor size), this study required sophisticated both time-dependent and adjusted multivariate analysis.

To conclude, we cannot claim that exposure to hormonal contraception after DF is safe, this requires further follow-up. In opposite, we cannot contraindicate hormonal contraception in this population. Furthermore, the impact of pregnancy occurring after DF diagnosis requires also longer follow-up. Current guidelines suggest to wait 2 years after DF diagnosis before further pregnancy to make sure that DF is not progressing.

## E Références del'Article

- 1- Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer*. 2016;58:90–6
- 2- Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96–107
- 3- [Santti K, Ihalainen H, Rönty M, et al. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors. *J Surg Oncol*. 2019;119:873–9
- 4- Santos GAC, Cunha IW, Rocha RM, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoids tumors and their

- role in determining treatment options. *Biosci Trends*. 2010;4:25–30
- 5- Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor- $\beta$  expression in extraabdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases. *Cancer*. 2006;106:208–13
  - 6- Leithner A. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol*. 2005;58:1152–6
  - 7- [Ishizuka M, Hatori M, Dohi O, et al. Expression profiles of sex steroid receptors in desmoid tumors. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210:189–98
  - 8- Fiore M, Coppola S, Cannell AJ, et al. Desmoid-type fibromatosis and pregnancy: a multi-institutional analysis of recurrence and obstetric risk. *Ann Surg*. 2014;259:973–8
  - 9- Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2015;51:2800–7
  - 10- Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) Phase II Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1108–12
  - 11- Muneer M, Badran S, Zahid R, et al. Recurrent Desmoid tumor with intra-abdominal extension after abdominoplasty: a rare presentation. *Am J Case Rep*. 2019;20:953–6
  - 12- Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, et al. Effects of estrogen receptor and Wnt signaling activation on mechanically induced bone formation in a mouse model of postmenopausal bone loss. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8301

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de la prise d'une contraception hormonale ou de la survenue de la grossesse sur l'évolution des TD. Cette analyse montre que l'exposition récente à la contraception hormonale n'influence pas de manière significative la survie sans événement (EFS). Au contraire, une grossesse récente double le risque de progression ou récurrence dans les cas de TD nouvellement diagnostiquée.

Cette étude est, à notre connaissance, la seule étude portant sur l'impact de la contraception hormonale chez les patientes atteintes de TD. Des *cases reports* montrent des cas d'aggravations de TD sous contraception hormonale (54), cependant, compte-tenu de l'évolution imprévisible des TD, il est bien difficile d'établir un lien.

L'hormonosensibilité de certains cancers est liée à l'expression de récepteurs hormonaux. Les récepteurs hormonaux sont des molécules protéiques capables de reconnaître et capter les hormones circulantes. Sans ligand, le récepteur est considéré comme inactif. Dans le cas des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, ceux-ci sont liés à des protéines comme HSP90 et HSP56 avec lesquelles ils forment un complexe. Une fois liée à son ligand, l'œstrogène, HSP90 est libérée du complexe ce qui permet la phosphorylation du récepteur œstrogène. Ensuite, le récepteur se dimérise et migre dans le noyau où il interagit avec des séquences d'ADN spécifique, nommées ERE permettant une activation transcriptionnelle. Les œstrogènes couplés à leur récepteur sont donc des facteurs de transcription. Les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  ont un grand degré d'homologie concernant la région de liaison à l'ADN. Cependant cette homologie est moindre au niveau du domaine de liaison au ligand (55). Le récepteur à l'œstrogène  $\alpha$  est un médiateur de prolifération cellulaire bien connu dans le cancer du sein. Il est la cible de certaines molécules appelées SERMS (selective estrogen receptor modulators) comme le tamoxifène et le raloxifène (56). Les RE $\beta$  sont moins caractérisés, leur rôle est encore mal défini (57). On retrouve des données montrant que les RE $\alpha$  et RE $\beta$  ont aussi un effet de modulateurs. Le RE $\alpha$  est responsable de la prolifération tumorale et le RE $\beta$  a une action anti proliférative. Il y aurait un impact des taux respectifs des récepteurs (58)

En ce qui concerne les TD, cinq études ont évalué l'expression des récepteurs hormonaux sur les TD (58–62). Les données sont reprises dans le tableau 5. On retrouve une rare expression du RE $\alpha$  et une expression dans un tiers des cas de RE $\beta$ . A notre connaissance, il n'y a pas d'étude in vitro ayant testé le caractère fonctionnel de ces récepteurs par le biais d'une aux ligands, en effet, il semble quasi impossible d'établir des lignées de TD. De même à notre connaissance il n'existe pas d'études d'exposition aux oestrogènes ou à la progestérone chez des animaux atteints de TD (modèles xénogreffés ou autres) Chez l'homme, des essais cliniques non randomisés ont été réalisés (57,63) montrant une efficacité des SERMS sur les TD, toutefois les TD peuvent se stabiliser ou régresser spontanément, et en l'absence de randomisation, il est difficile d'affirmer l'efficacité de ces molécules. Une étude de phase II réalisée en population pédiatrique montre une activité limitée de la prise de tamoxifène associé au sulindac (AINS) (64). Ces éléments ne sont pas en faveur de l'hormonosensibilité des TD.

	n	RE $\alpha$	RE $\beta$
Ishizuka 2006	27	2/27 (7.4%)	2/27 (7.4%)
Santti 2019	88	-	9/88 (10.2%)
Santos 2010	59	0	53/59 (89.8%)
Deyrup 2006	40	0	40/40 (100%)
Leithner 2005	80	0	4/80 (5.0%)
Total	294	2/206 (0.8%)	108/294 (36.7%)

Tableau 5- Distribution de l'expression des récepteurs hormonaux dans les TD



	Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis Fiore et.al.	Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients Quast et.al.
Année de publication	2015	2015
Type d'étude	Rétrospective observationnelle	Observationnelle uni centrique
Population	44 patients	134 patients
Objectif	Étudier efficacité du Tomérfène	Évaluer le traitement conservateur par SERM et sulindac
Traitement étudié	Tomérfène 180 mg/ jour	Sulindac + <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifène 50.7%</li> <li>• Raloxifène 45.5%</li> <li>• Tomérfène 3.7%</li> </ul> TDM /6 mois les 2 premières années puis /12 mois jusque
Résultats	La survie sans progression (SSP) = 90% à 12 et 24 mois. Selon RECIST, 25% réponse partielle (PR), 65 % une maladie stable 10% une progression de la maladie. Soulagement des symptômes chez 75 % de tous les patients.	85,1% maladie stable ou en réponse

Tableau 6- Comparaison de deux essais étudiant les SERM (57,63)

Les contraceptifs peuvent donc être divisés en deux catégories : les contraceptifs hormonaux et les contraceptifs non hormonaux. Dans notre population nous retrouvons une utilisation des contraceptifs hormonaux chez 44,2% des patientes avant le diagnostic de TD. Ce taux diminue à 33,1% au moment du diagnostic. Cela pourrait être la conséquence des recommandations actuelles qui incitent à la prudence concernant l'utilisation de la contraception hormonale chez les femmes atteintes de TD. En France, les derniers chiffres sur l'utilisation de la contraception datent de 2016. La « pilule » était le contraceptif le plus utilisé (33,2%). La somme de l'utilisation de la « pilule », des implants et des patchs correspondait à 41,8% des femmes concernées par la contraception. Dans cette étude, les auteurs ne distinguaient pas DIU hormonal et DIU au cuivre. Nous ne pouvons donc pas comparer nos chiffres strictement à cette enquête.(44) Nous avons choisi dans notre étude de classer les DIU à la progestérone avec les autres contraceptifs hormonaux. Dans notre étude, 23 patients bénéficiant d'une contraception avec un DIU à la progestérone. Le passage systémique de la progestérone est difficilement quantifiable chez les patientes et dépend également de la molécule utilisée. La dose d'hormone en systémique étant plus faible que pour les contraceptifs oraux ou implant, anneaux et patch, cela pourrait être un biais à notre étude.

Le lien entre grossesse et TD a été plus étudié surtout pour les TD de la paroi abdominale. Les TD de la paroi abdominale sont classiquement diagnostiquées dans les 2 ans qui suivent l'accouchement. En générale, elles représentent environ 30% des DT, dans notre série, en raison de biais de sélection, nous retrouvons 50% de TD abdominales.

On retrouve de très nombreux *cases reports* montrant des diagnostics ou des progressions de TD pendant la grossesse ou le post partum (51,65). Plusieurs études rétrospectives ont été réalisées.

Ainsi dans l'étude de Cates, une étude rétrospective recueillant les données de 15 femmes. On ne retrouve pas de différence significative dans l'évolution des TD chez les femmes ayant eu des grossesses et celles n'en ayant pas eu (66).

Dans l'étude rétrospective de Fiore (10) , celui-ci décrit 92 patientes françaises suivies pour leur grossesse avec une TD. Les patientes ont été réparties en 4 groupes : A et B avaient eu un diagnostic de TD pendant ou après la grossesse ; les groupes C et D avaient un diagnostic de TD réséquée ou non avant grossesse. Les résultats montrent

des régressions spontanées : de 11% dans les groupes A et B et de 17% dans les groupes C et D. Dans le groupe A (diagnostic pendant la grossesse) on retrouvait 75% de progression, dans le groupe B (diagnostic après la grossesse) 35%, dans le groupe C (TD en place lors de la grossesse) 55 % et dans le groupe D (TD réséquée avant grossesse) 21%. Dans les quatre groupes, on remarque que les TD sont surtout localisées au niveau abdominal (environ 80% dans les groupe A, B et D et 50% dans le groupe C) ce qui est plus élevé que dans la population des patients atteints de TD sporadique (17,8% dans la série de Salas (5). De plus, dans cette étude, aucune complication obstétrique majeure a été recensée.

Notre étude montre une augmentation du risque de progression ou de récurrence après une grossesse récente dans les cas des TD abdominale mais aussi de TD extra abdominal. La grossesse est un état complexe : l'intervention de nombreuses hormones (hCG, œstrogène, progestérone, ocytocine, prolactine), une adaptation de l'immunité permettant un "tolérance" du fœtus et des changements métaboliques (67,68). Durant la grossesse, l'abdomen subit un traumatisme important avec des changements conformationnels. On retrouve un nombre important de TD abdominales en post partum et des TD qui se développent au niveau de la cicatrice de césarienne (69). Les cas reports qui montrent le développement de TD hors abdomen pendant la grossesse sont plus rares (70,71). Il existe également de nombreux cas reports qui montrent le développement de TD en post chirurgie indépendamment du site chirurgicale (72–77). Une hypothèse pourrait être que les TD se développent en lien avec les contraintes mécaniques de la grossesse. De plus, il a été montré que la voie Wnt/  $\beta$ -caténine pouvait être impliquée dans la réponse mécanique au stress comme dans le processus de formation osseuse (78) .Cependant, cette hypothèse n'explique pas la progression des TD extra abdominale.

Notre étude comprend certaines limites. Tout d'abord, en raison du petit échantillon et du faible nombre d'évènement, les analyses, comme les analyses multivariées, doivent donc être considérées avec prudence. Les données sur la contraception ayant été ajoutées a posteriori au CRF, celles-ci ont été recueillies de manière rétrospective. Ces données font donc l'objet d'un biais de mémorisation concernant le type de molécule ou les dates de début ou d'arrêt de la contraception. Concernant les données sur la grossesse, elles

sont moins sujettes au biais de mémorisation. Certaines données sont manquantes, comme la date de début ou d'arrêt de contraception, le type de contraception, la date de début de grossesse. Le suivi moyen des patientes est de 24 mois, ce qui est peu concernant les TD qui sont des tumeurs à croissance lente. Cependant, la littérature montre que la plupart des TD évoluent dans les 24 mois après le diagnostic. (4). De plus, les patientes ayant reçu un traitement hormonal pour une autre raison avant diagnostic (par exemple Lutenyl, Lutéran, tamoxifène) ont été exclues de l'analyse. Le lutényl et le lutéran sont des macroprogestatifs. Ils n'ont pas obtenu l'AMM en tant que contraceptif mais ont un effet anti gonadotrope important. Enfin, la contraception hormonale et les grossesses étant déconseillées aux patientes atteintes de TD par certains médecins, nous n'avons pas pu étudier l'impact du maintien, de la modification ou l'arrêt de la contraception.

Finalement, notre étude permet de montrer que la prise de contraception n'influence pas l'évolution des TD. Cependant la survenue d'une grossesse après le diagnostic de TD double le risque de progression ou de récurrence. Nous ne pouvons pas conclure à l'absence d'impact de la contraception hormonale ou de la grossesse après le diagnostic car cela nécessitera un suivi plus long des patientes mais la contraception hormonale ne doit pas être contre indiquée de manière définitive chez ces patientes. Concernant la grossesse, les recommandations actuellement propose d'attendre 2 ans après le diagnostic de TD. Au total, l'hormonosensibilité des TD peut être remise en cause

## REFERENCES

1. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. févr 2014;46(2):95-104.
2. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid Tumors – a Characterization of Patients Seen at Mayo Clinic 1976–1999. *Fam Cancer*. juin 2006;5(2):191-4.
3. Maldjian C, Mitty H, Garten A, Forman W. Abscess formation in desmoid tumors of Gardner's syndrome and percutaneous drainage: a report of three cases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. juin 1995;18(3):168-71.
4. Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer*. mai 2016;58:90-6.
5. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay J-Y, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2011;29(26):3553-8.
6. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kernéis S, et al. Family History, Surgery, and APC Mutation Are Risk Factors for Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis: An International Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. oct 2011;54(10):1229-34.
7. Lynch HT, Fitzgibbons R. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol*. déc 1996;91(12):2598-601.
8. Reitamo JJ, Schelnin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. *Am J Surg*. févr 1986;151(2):230-7.
9. Owens CL, Sharma R, Ali SZ. Deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer Cytopathol*. 2007;111(3):166-72.
10. Fiore M, Coppola S, Cannell AJ, Colombo C, Bertagnolli MM, George S, et al. Desmoid-Type Fibromatosis and Pregnancy: A Multi-institutional Analysis of Recurrence and Obstetric Risk. *Ann Surg*. mai 2014;259(5):973-8.
11. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-tumeurs-desmoides-dans-la-polypose-adenomat>
12. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Tiret E. Long-term Outcome of Familial Adenomatous Polyposis Patients After Restorative Coloproctectomy. *Ann Surg*. mars 2004;239(3):378-82.
13. *Recommandations\_IHC.pdf* [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: [https://sarcomabcb.org/doc/Recommandations\\_IHC.pdf](https://sarcomabcb.org/doc/Recommandations_IHC.pdf)
14. Beta-caténine nucléaire dans les tumeurs mésenchymateuses - pathologie moderne - Pathologie moderne 2021 [Internet]. Sarl promo tech. [cité 15 mai 2021].

Disponible sur: <https://fr.byvdev.com/nuclear-beta-catenin-mesenchymal-tumors-278701>

15. Bhattacharya B, Dilworth HP, Iacobuzio-Donahue C, Ricci F, Weber K, Furlong MA, et al. Nuclear b-Catenin Expression Distinguishes Deep Fibromatosis From Other Benign and Malignant Fibroblastic and Myofibroblastic Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(5):7.
16. Gounder MM, Thomas DM, Tap WD. Locally Aggressive Connective Tissue Tumors. *J Clin Oncol*. 10 janv 2018;36(2):202-9.
17. Perrier L, Rasclé P, Morelle M, Toulmonde M, Ranchere Vince D, Le Cesne A, et al. The cost-saving effect of centralized histological reviews with soft tissue and visceral sarcomas, GIST, and desmoid tumors: The experiences of the pathologists of the French Sarcoma Group. Heymann D, éditeur. *PLOS ONE*. 5 avr 2018;13(4):e0193330.
18. Alman B, Attia S, Baumgarten C, Benson C, Blay J-Y, Bonvalot S, et al. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. mars 2020;127:96-107.
19. Salas S, Chibon F. [Biology and signaling pathways involved in the oncogenesis of desmoid tumors]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2020;107(3):346-51.
20. Penel N, Chibon F, Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol*. juill 2017;29(4):268-74.
21. Robanus-Maandag E, Bosch C, Amini-Nik S, Knijnenburg J, Szuhai K, Cervera P, et al. Familial Adenomatous Polyposis-Associated Desmoids Display Significantly More Genetic Changes than Sporadic Desmoids. Toland AE, éditeur. *PLoS ONE*. 9 sept 2011;6(9):e24354.
22. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. avr 2005;434(7035):843-50.
23. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, Rios M, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. sept 2017;83:125-31.
24. Bonvalot S, Ternès N, Fiore M, Bitsakou G, Colombo C, Honoré C, et al. Spontaneous Regression of Primary Abdominal Wall Desmoid Tumors: More Common than Previously Thought. *Ann Surg Oncol*. déc 2013;20(13):4096-102.
25. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, Palassini E, Honoré C, Stacchiotti S, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: Surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer*. janv 2015;51(2):186-92.
26. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mars 2020;127:96-107.
27. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, Rimareix F, Missenard G, Oberlin O, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol EJSO*. avr 2008;34(4):462-8.
28. Bonvalot S, Tzanis D, Bouhadiba T. Tumeurs desmoïdes : reste-t-il des indications chirurgicales ? *Bull Cancer (Paris)*. mars 2020;107(3):364-70.

29. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol.* févr 2011;22(2):452-7.
30. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, Schuetze SM, et al. Efficacy of Imatinib in Aggressive Fibromatosis: Results of a Phase II Multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) Trial. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2010;16(19):4884-91.
31. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer.* mai 2017;76:60-7.
32. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1 sept 2019;20(9):1263-72.
33. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med.* 20 déc 2018;379(25):2417-28.
34. Mir O, Honoré C, Chamseddine AN, Dômont J, Dumont SN, Cavalcanti A, et al. Long-term Outcomes of Oral Vinorelbine in Advanced, Progressive Desmoid Fibromatosis and Influence of CTNNB1 Mutational Status. *Clin Cancer Res [Internet].* 1 sept 2020 [cité 21 nov 2020]; Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/10/15/1078-0432.CCR-20-1847>
35. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/endocrinologie-en-gynecologie-et-obstetrique-9782294759659.html>
36. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
37. OMS | Contraception [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/contraception/fr/>
38. Gynécologie Obstétrique - Elibrary France [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/product/gynecologie-obstetrique15187236>
39. Universalis E. CONTRACEPTION HORMONALE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/contraception-hormonale/>
40. Gabriel R, Fevre A. Contraception estroprogestative. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesgy00-67235 [Internet].* 25 nov 2016 [cité 28 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1096102/resultatrecherche/17>

41. CT-10558\_MIRENA\_Avis2\_CT10558\_RI.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-10558\\_MIRENA\\_Avis2\\_CT10558\\_RI.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-10558_MIRENA_Avis2_CT10558_RI.pdf)
42. Résumé des caractéristiques du produit - JAYDESS 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63905960&typedoc=R>
43. Amand G, Plu-Bureau G. Contraception et traitements hormonaux en gynécologie. *Presse Médicale Form.* 1 mars 2020;1(1):42-51.
44. Baromètre santé 2016 - Contraception. 2016;8.
45. Taieb J, Lachgar M. La progestérone : caractéristiques immunoanalytiques. *Immuno-Anal Biol Spec - IMMUNO-ANAL BIOL SPEC.* 1 août 2011;26:182-9.
46. Taieb J, Lachgar M. L'estradiol : caractéristiques immunoanalytiques. *Immuno-Anal Biol Spec - IMMUNO-ANAL BIOL SPEC.* 1 oct 2011;26.
47. Polese B, Gridelet V, Araklioti E, Martens H, Perrier d'Hauterive S, Geenen V. The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy. *Front Endocrinol* [Internet]. 7 juill 2014 [cité 6 févr 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083450/>
48. de Bree E, Dimitriadis E, Giannikaki E, Chryssou EG, Melissas J. A giant pregnancy-associated intra-abdominal desmoid tumour: not necessarily a contraindication for subsequent pregnancy. *World J Surg Oncol.* 16 oct 2013;11:277.
49. Awwad J, Hammoud N, Farra C, Fares F, Abi Saad G, Ghazeeri G. Abdominal Wall Desmoid during Pregnancy: Diagnostic Challenges. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:350894.
50. Hanna D, Magarakis M, Twaddell WS, Alexander HR, Kesmodel SB. Rapid progression of a pregnancy-associated intra-abdominal desmoid tumor in the post-partum period: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;29:30-3.
51. Ooi S, Ngo H. Cesarean section after abdominal mesh repair for pregnancy-related desmoid tumor: a case report. *Int J Womens Health.* 12 juill 2017;9:497-9.
52. Robinson WA, McMillan C, Kendall A, Pearlman N. Desmoid Tumors in Pregnant and Postpartum Women. *Cancers.* 21 févr 2012;4(1):184-92.
53. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg Chic Ill* 1960. févr 1989;124(2):191-6.
54. Takamura M, Koga K, Emoto S, Kawai K, Osuga Y, Ishihara S. Desmoid Tumor at the Site of Endometriosis Surgery, Coincident with the Use of Oral Contraceptives. *J Minim Invasive Gynecol.* déc 2019;26(7):1396-9.
55. Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol.* 1 févr 2000;24(1):145-55.
56. Maudelonde T. Les SERM : mécanismes d'action et indications thérapeutiques. /data/revues/00034266/00640002/180/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/75863>
57. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslein G. Long-term outcome of



sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. janv 2016;15(1):31-40.

58. Santos GAC, Cunha IW, Rocha RM, Mello CAL, Guimarães GC, Fregnani JH, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoids tumors and their role in determining treatment options. *Biosci Trends*. :6.

59. Ishizuka M, Hatori M, Dohi O, Suzuki T, Miki Y, Tazawa C, et al. Expression profiles of sex steroid receptors in desmoid tumors. *Tohoku J Exp Med*. nov 2006;210(3):189-98.

60. Santti K, Ihalainen H, Rönty M, Karlsson C, Haglund C, Sampo M, et al. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors. *J Surg Oncol*. juin 2019;119(7):873-9.

61. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor- $\beta$  expression in extraabdominal fibromatoses: An analysis of 40 cases. *Cancer*. 1 janv 2006;106(1):208-13.

62. Leithner A. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol*. 1 nov 2005;58(11):1152-6.

63. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, Callegaro D, Palassini E, Barisella M, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer*. déc 2015;51(18):2800-7.

64. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, Henry D, Spunt SL, Meyer W, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: Results of a Children's Oncology Group (COG) Phase II Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1108-12.

65. Carneiro C, Hurtubis C, Singh M, Robinson W. Desmoid tumors of the right rectus abdominus muscle in postpartum women. *Arch Gynecol Obstet*. juin 2009;279(6):869-73.

66. Cates JMM. Pregnancy does not increase the local recurrence rate after surgical resection of desmoid-type fibromatosis. *Int J Clin Oncol*. juin 2015;20(3):617-22.

67. Gailly-Fabre E, Kerlan V, Christin-Maitre S. Hormones, grossesse et relation materno-fœtale. *Ann Endocrinol*. oct 2015;76(6):S39-50.

68. Mockridge A, Maclennan K. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med*. juill 2019;20(7):397-401.

69. Dai E, Liu S, Kholi K. The Structure and Function of Estrogen Receptor  $\beta$ : Essential Roles in Gene Regulation. *FASEB J*. 2019;33(S1):631.13-631.13.

70. Gherman RB, Bowen E, Eggleston MK, Karakla D. Desmoid tumor of the larynx complicating pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol*. avr 1999;180(4):1036-7.

71. Weschenfelder W, Lindner R, Spiegel C, Hofmann GO, Vogt M. Desmoid Tumor of the Popliteal Fossa during Pregnancy. *Case Rep Surg*. 2015;2015:1-4.

72. Muneer M, Badran S, Zahid R, Abdelmageed A, AlDulaimi MM. Recurrent Desmoid Tumor with Intra-Abdominal Extension After Abdominoplasty: A Rare Presentation. *Am J Case Rep*. 4 juill 2019;20:953-6.

73. Kaplan DB, Levine EA. Desmoid tumor arising in a laparoscopic trocar site. *Am*

Surg. mai 1998;64(5):388-90.

74. Sierra-Davidson K, Anderson G, Tanabe K, Meireles OR. Desmoid tumor presenting 2 years after elective Roux-en-Y gastric bypass: a case report and review of the literature. *J Surg Case Rep.* févr 2020;2020(2):rjz379.

75. Fujita K, Sugao H, Tsujikawa K, Itoh Y. Desmoid tumor in a scar from radical nephrectomy for renal cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* mai 2003;10(5):274-5.

76. McCall T, Rao G, Jensen R. Development and rapid growth of a desmoid tumor in the surgical corridor after suboccipital craniotomy for recurrent low-grade astrocytoma. *J Neurooncol.* nov 2006;80(2):167-70.

77. Wanjeri JK, Opeya CJ. A massive abdominal wall desmoid tumor occurring in a laparotomy scar: A case report. *World J Surg Oncol.* 22 mars 2011;9:35.

78. Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, Schick F, Jakob F, Ignatius A. Effects of Estrogen Receptor and Wnt Signaling Activation on Mechanically Induced Bone Formation in a Mouse Model of Postmenopausal Bone Loss. *Int J Mol Sci.* 5 nov 2020;21(21):8301.

**AUTEUR : Nom :** Debaudringhien

**Prénom :** Marion

**Date de soutenance :** 28/09/2021

**Titre de la thèse :** Impact de la prise de contraception hormonale ou de la grossesse sur l'évolutivité d'une tumeur desmoïde en place ou sur la récurrence d'une tumeur desmoïde opérée. Analyse de la base de données clinico-biologique ALTITUDES

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Oncologie

**DES + spécialité :** Oncologie médicale

**Mots-clés :** Desmoid-type fibromatosis , Hormone-dependency tumor, Hormonal contraceptive, Pregnancy, Prognosis

**Résumé :** Background: DF is a locally aggressive tumor with unpredictable course, but most relapses/progressions occur within 2 years. Some indirect arguments suggest that DF could be a hormone-dependent tumor, and that recent exposure to hormonal contraception or pregnancy could influence DF outcome. Methods : ALTITUDES (NCT02867033) is a nationwide cohort of incident DF, diagnosed from January 2016 to February 2021 and confirmed by central pathological review (Penel, ASCO 2021). In the present study, we have selected women with childbearing age. The primary endpoint was event-free survival EFS (including progression during active surveillance -AS -or relapse after surgery -SUR-). We estimated EFS Kaplan-Meier curves and modeled the risk in Cox models. We considered hormonal contraception or pregnancy within the 2 years before DF. Results: We included 242 pts with a median age of 34.7 (range, 18-46.3). Abdominal wall is the most common tumor site (N=124, 51.5%). Pts were managed by AS (N=193) or SUR (N=49). Pregnancy occurred within 2 years before DF diagnosis, at the time of DF diagnosis and after DF diagnosis in 87 (36.0%), 12 (5.0%) and 24 cases (9.9%), respectively. Exposure to hormonal contraception within 2 years before diagnosis, at the time of diagnosis and after diagnosis concerned 107 (44.2%), 82 (33.9%) and 94 cases (38.8%). The median follow-up was 23.9 mo. (range, 0.4 to 59.7 mo.). The 2-year EFS rate was 75.2% (95%CI, 68.3-80.8%). The time-dependent covariates and multivariate analysis shows that recent history of pregnancy significantly alter EFS. The hazard ratio was 2.1 and the p-value 0.017. We observed an increase in risk of event associated with recent pregnancy appeared smaller in patients with an abdominal wall DF than in patients with a tumor from another site (p=0.06). We did not observe any association between exposure to hormonal contraception within 2 years and EFS. Conclusion: Exposure to hormonal contraception did not influence DF outcome. Recent pregnancy doubles the risk of progression/ relapse in newly diagnosed DF.

**Composition du Jury :**

**Président et Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Nicolas Penel

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Sebastien Aubert  
Madame la Professeur Sophie Catteau- Jonard  
Monsieur le Docteur Antony Turpin